

10/509795
PCT/JP03/06777

Rec'd WIPO 29 SEP 2004

24.07.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月 6日

REC'D 15 AUG 2003

出願番号
Application Number: 特願 2003-000153

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP 2003-000153]

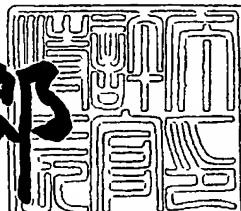
出願人
Applicant(s): エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



【書類名】 特許願
【整理番号】 EP02SM0002
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/52
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-7
【氏名】 大井 紀人
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県土浦市大字乙戸 1032-19
【氏名】 佐藤 信明
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 4-8-7 ESPERA DO
MO 1-102
【氏名】 副島 太啓
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9-7 エランドつくばね第2寮 2
04
【氏名】 土幸 隆司
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 3-17-7 パンパイツ 201
【氏名】 寺内 太朗
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市上横場 2574-20-B102
【氏名】 直江 吉充
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 2-23-5 メゾン学園 301号
室
【氏名】 元木 貴史

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市蓮沼248-18

【氏名】 光村 直洋

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日2-24-1 エクセラン春日30
6

【氏名】 綱野 宏行

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代5丁目2-36

【氏名】 大郷 真

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤晴夫

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-158467

【出願日】 平成14年 5月31日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】

要

【書類名】明細書

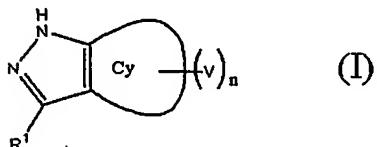
【発明の名称】ピラゾール化合物およびこれを含んでなる医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

。

【化1】



式中、 R^1 は式—(CO)_h—(NR^a)_j—(CR^b=CR^c)_k—Ar (前記式中 R^a、R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C₁—6 アルキル基、置換基を有していてもよい C₂—6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C₁—6 アルコキシ基、置換基を有していてもよい C₂—6 アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C₁—6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C₂—6 アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C₃—8 シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 5～14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C₆—14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5～14 員芳香族複素環式基を示し、Ar は置換基を有していてもよい C₆—14 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5～14 員芳香族複素環式基を意味し、h、j および k はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する) で表される基を意味する; Cy は 5 または 6 員芳香族複素環を意味する;

V は式—L—X—Y (式中、L は単結合、置換基を有していてもよい C₁—6 アルキレン基、置換基を有していてもよい C₂—6 アルケニレン基または置換基を有していてもよい C₂—6 アルキニレン基を意味する;

X は単結合、—NR⁷—、—O—、—CO—、—S—、—SO—、—SO₂—、—CO—NR⁸—Z—、—C(O)O—、—NR⁸—CO—Z—、—NR⁸—C(O)O—、—NR⁸—S—、—NR⁸—SO—、—NR⁸—SO₂—Z—、—NR⁹—CO—NR¹⁰—、—NR⁹—CS—NR¹⁰—、—S(O)_m—NR

11-Z-、-C(=NR12)-NR13-、-OC(O)-、-OC(O)
 -NR14-または-CH2-NR8-COR7(前記式中、R7、R8、R9
 、R10、R11、R12、R13およびR14は、それぞれ独立して水素原子
 、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、置換
 基を有していてもよいC2-6アルケニル基、置換基を有していてもよいC2-
 6アルキニル基、置換基を有していてもよいC1-6アルコキシ基、置換基を有
 していてもよいC2-6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC1-
 6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC2-6アルケニルチオ基、置換
 基を有していてもよいC3-8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC
 3-8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5~14員非芳香族複素
 環式基、置換基を有していてもよいC6-14芳香族炭化水素環式基または置換
 基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または
 置換基を有していてもよいC1-6アルキレン基を意味し、mは0、1または2
 を意味する。)で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基ま
 たは置換されていてもよいC1-6アルキル基、置換されていてもよいC2-6
 アルケニル基、置換されていてもよいC2-6アルキニル基、置換されていても
 よいC1-6アルコキシ基、置換されていてもよいC3-8シクロアルキル基、
 置換されていてもよいC3-8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5~
 14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC6-14芳香族炭化水素環
 式基、置換されていてもよい5~14員芳香族複素環式基、置換されていてもよ
 いアミノ基もしくは式-W-R11(式中、WはCOまたはSO2を示し；R1
 1は置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、置換されていてもよいアミ
 ノ基、置換されていてもよいC6-14芳香族炭化水素環式基または置換されて
 いてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群か
 ら選ばれるいずれかの基を意味する；)を意味する；

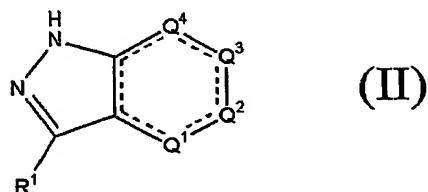
nは0、1、2、3または4を意味し、nが2以上の場合、複数のVはそれぞれ
 独立して上記定義による-L-X-Yを意味する。

【請求項2】 Cyが5員芳香族複素環を構成する請求項1記載の化合物もしくは

その塩またはそれらの水和物。

【請求項3】一般式(II)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化2】



式中、Q₁～Q₄はそれぞれ独立して-NV₁-、-CV₂=、-N=、-N(→O)=または-CO-を意味するものであって、Q₁～Q₄のうち少なくとも一つは-NV₁-または-N=、-N(→O)=を意味する；

R₁は式-(CO)_h-(NR_a)_j-(CR_b=CR_c)_k-Ar(前記式中R_a、R_bおよびR_cはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキルチオ基、置換基を有置いてもよいC₂～6アルケニルチオ基、置換基を有置いてもよいC₃～8シクロアルケニル基、置換基を有置いてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有置いてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有置いてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有置いてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有置いてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1を意味する)で表される基を意味する；

V₁、V₂はそれぞれ独立して式-L-X-Y(式中、Lは単結合、置換基を有置いてもよいC₁～6アルキレン基、置換基を有置いてもよいC₂～6アルケニレン基または置換基を有置いてもよいC₂～6アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、-NR₇-、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-NR₈-Z-、-C(O)O-、-NR₈-CO-Z-、-NR₈-C

(O) O-、-NR₈-S-、-NR₈-SO-、-NR₈-SO₂-Z-、-NR₉-CO-NR₁₀-、-NR₉-CS-NR₁₀-、-S(O)_m-NR₁₁-Z-、-C(=NR₁₂)-NR₁₃-、-OC(O)-、-OC(O)-NR₁₄-または-CH₂-NR₈-COR₇（前記式中、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁-6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂-6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂-6アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁-6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂-6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁-6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂-6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃-8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃-8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆-14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよいC₁-6アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基またはそれ置換されていてもよいC₁-6アルキル基、置換されていてもよいC₂-6アルケニル基、置換されていてもよいC₂-6アルキニル基、置換されていてもよいC₁-6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃-8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5~14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC₆-14芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5~14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式-W-R₁₁（式中、WはCOまたはSO₂を示し；R₁₁はそれ置換基を有していてもよいC₁-6アルキル基、アミノ基、C₆-14芳香族炭化水素環式基または5~14員芳香族複素環式基を意味する）で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する；）を意味する。

【請求項4】 Q₁~Q₄のうち、いずれか1つが-N=であって、それ以外は-

CV^2 = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】 $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 Q^1 、 Q^3 または Q^4 のいずれか 1 つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2$ = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】 $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 いずれか 2 つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2$ = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 7】 $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 Q^1 、 Q^3 または Q^4 のいずれか 2 つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2$ = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】 $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 いずれか 3 つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2$ = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】 Q^1 、 Q^3 、 Q^4 が $-N=$ である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

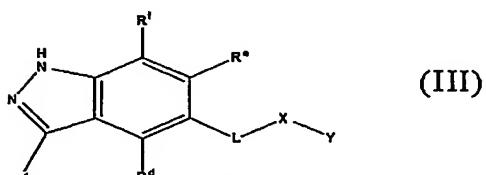
【請求項 10】 $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 少なくとも 1 つが $-CO-$ である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】 Q^1 が $-CO-$ であり、かつ Q^2 が $-NV^1-$ であり、かつ Q^3 および Q^4 が $-CV^2$ = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】 Q^3 が $-CO-$ であり、かつ Q^2 が $-NV^1-$ であり、かつ Q^1 および Q^4 が $-CV^2$ = である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 13】 一般式(III)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化3】



式中、 R^1 は式 $- (CO)_h - (NR^a)_j - (CR^b = CR^c)_k - Ar$ (前記式中 R^a 、 R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸

基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、A_rは置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1（ただし、hおよびjが0のとき、kは1である）を意味する）で表される基を意味する；

R^d、R^eおよびR^fはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—7アシル基、—CO—NR_{2a}R_{2b}、—NR_{2b}CO—R_{2a}または—NR_{2a}R_{2b}を意味する（前記式中、R_{2a}およびR_{2b}はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基を意味する。）；

Lは単結合、置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、—NR₇—、—O—、—CO—、—S—、—SO—、—SO₂—、—CO—NR₈—Z—、—C(O)O—、—NR₈—CO—Z—、—NR₈—C(O)O—、—NR₈—S—、—NR₈—SO—、—NR₈—SO₂—Z—、—NR₉—CO—NR₁₀—、—NR₉—CS—NR₁₀—、—S(O)_m—NR₁₁—Z—、—C(=NR₁₂)—NR₁₃—、—OC(O)—、—OC(O)—NR₁₄—または—CH₂—NR₈—COR₇（前記式中、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換

基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換されていてもよいC₁—6アルキル基、置換されていてもよいC₂—6アルケニル基、置換されていてもよいC₂—6アルキニル基、置換されていてもよいC₁—6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式—W—R₁ (式中、WはCOまたはSO₂を示し；R₁はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、アミノ基、C₆—14芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。

【請求項14】 R^d、R^eおよびR^fのうち、少なくともいずれか一つが水素原子でない請求項13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項15】 R^bまたはR^cのうち少なくとも一つが水素原子でなく、かつ、Lが単結合、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基である(ただし、Lが単結合のとき、Xが単結合でありかつ、Yが置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複

素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基である場合は除く。)請求項13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項16】少なくともhまたはjのいずれかが1である請求項13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項17】hおよびjが0であり、かつkが1である請求項1～13いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項18】h、jおよびkが0である請求項1～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項19】Lが単結合またはメチレン基である請求項1～18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項20】Lが単結合である請求項1～18いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項21】R^bおよび/またはR^cが水素原子である請求項1～13いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項22】ArがC₆—14芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、Arが下記の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a> (1) 下記<置換基群b>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁—6アルキル基、(b) C₁—6アルコキシ基、(c) C₁—7アシリル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C₃—8シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群；

<置換基群b> C₁—6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群。

【請求項23】Arがフェニル基、ナフチル基、または5～10芳香族複素環式基であり、かつ、Arが請求項22記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの水和物。

【請求項24】 Arがフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Arが請求項22記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項25】 Arが2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Arが請求項22記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～21いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項26】 置換基群aが(1)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁～6アルキル基、(2)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁～6アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基および(5)シアノ基からなる群である請求項22～25いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項27】 置換基群aがハロゲン原子である請求項22～25いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項28】 Xが-CO-NR⁸-Z-、-NR⁸-CO-Z-または-NR⁸-SO₂-Z-（式中、R⁸およびZは請求項1記載のR⁸およびZと同意義を意味する。）で表わされる基である請求項1～27いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項29】 R⁸が水素原子である請求項28の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項30】 Xが-CO-NH-(CH₂)_t-（式中、tは0または1を意味する。）で表わされる基である請求項1～27いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項31】 Xが-NH-CO-(CH₂)_t-（式中、tは0または1を意味する。）で表わされる基である請求項1～27いずれか1項記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの水和物。

【請求項32】 YがC₁～6アルキル基、C₆～14芳香族炭化水素環式基、C₁～6アルコキシ基、C₃～8シクロアルキル基、5～14員非芳香族複素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが下記置換基群a2から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～31いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

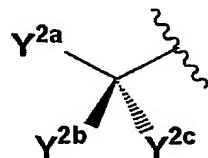
<置換基群a2> (1) 下記<置換基群b2>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁～6アルキル基、(b) C₂～6アルケニル基、(c) C₂～6アルキニル基、(d) C₁～6アルコキシ基、(e) C₂～7アシリル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h) C₃～8シクロアルキル基、(i) C₃～8シクロアルケニル基、(j) C₆～14芳香族炭化水素環式基、(k) 5～14員芳香族複素環式基、(l) C₆～14アリロキシ基および(m) 5～14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群；

<置換基群b2> C₁～6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群。

【請求項33】 YがC₃～8シクロアルキル基、フェニル基、5もしくは6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが請求項32記載の置換基群a2から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～31いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項34】 Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、C₃～8シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1イル基、テトラヒドロチオフェン-1イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オントイル基、ピロリジン-2-オントイル基または式

【化4】



(式中、Y²aは、-CONH₂または-CH₂OHで表わされる基を意味し、Y²bおよびY²cはそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいC₁-6アルキル基を意味する。)で表わされる基であり、かつ、Yが、請求項32記載の置換基群a₂から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～31いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項35】Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが請求項32記載の置換基群a₂から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である請求項1～31いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項36】置換基群a₂が(1)下記<置換基群b₂>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい(a)C₁-6アルキル基、(b)C₁-6アルコキシ基、(c)C₁-7アシリル基、(d)アミド基、(e)アミノ基、(f)C₃-8シクロアルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基および(6)カルボキシル基からなる群であり、<置換基群b₂>がC₁-6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である請求項32～35いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項37】置換基群a₂が(1)C₁-6アルコキシ基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基からなる群である請求項32～35いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項38】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物。

【請求項39】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害剤。

【請求項40】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素1(JNK1)、c-Junアミノ末端リン酸化酵素2(JNK2)および/またはc-Junアミノ末端リン酸化酵素3(JNK3)の阻害剤。

【請求項41】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患または炎症性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項42】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項43】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。

【請求項44】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用。

【請求項45】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

【請求項46】疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項45に記載した用途。

【請求項47】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Junアミノ末端リン酸化酵素3（JNK3）阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法。

【請求項48】請求項1、3または13記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法。

【請求項49】疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項48に記載した方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、タンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）、特にJNKプロテインキナーゼに対し優れた阻害作用を示す新規なピラゾール化合物に関する。

【0002】**【従来技術】**

Mitogen-activated protein kinase（以下、「MAPK」という。）によるカスケードは、酵母から人に至るまで普遍的に存在し、細胞内情報伝達経路のひとつとして非常に重要な役割を果たしている。哺乳動物細胞におけるMAPK関連のキナーゼとしては、特に、extracellular signal-regulation kinase（ERK）、p38、c-Jun amino-terminal kinase（JNK；或いはSAPK（=stress-activated protein kinase）とも呼ばれる）の3種類が良く知られている。SAPKはラットから見いだされたJNKの相同体であり、そのisoform群は対応するJNKのisoform群のそれぞれに対して90%以上同等なアミノ酸配列を保持していることが知られている（Nature, 369, 156, 1994）。近年になってMAPKに関する活性化因子が多数同定され、それに伴いERK、p38、JNKを活性化するそれぞれの経路が機能的に異なった役割を担っていることが明らかになってきた。特に、JNK系は以下に示すような理由から医学的および薬学的に価値のある細胞内情報伝達経路の一つと考えられる。JNKは、例えば腫瘍壞死因子 α （TNF- α ）やインターロイキン-1（IL-1）といったサイトカインや、heat shock、紫外光（UV）、X線、等の細胞に対するストレス要因によって活性化され、細胞の増殖や分化だけでなくアポトーシス（細胞死）を誘導する重要な情報伝達経路と考えられている（Science, 270, 1326, 1995）。JNKは、c-JunのN末端のSer63およびSer73をリン酸化するものとして見出されたが（Nature, 353, 670, 1991）、現在ではATF-2や Elk-1といった多くの転写因子をリン酸化しその活性を調節していることが明らかくなっている（EMBO J., 15, 2760, 1996）。JNKにはJNK1、JNK2、JNK3の3種類が存在する。JNK1およびJNK2は殆どの組織で発現してい

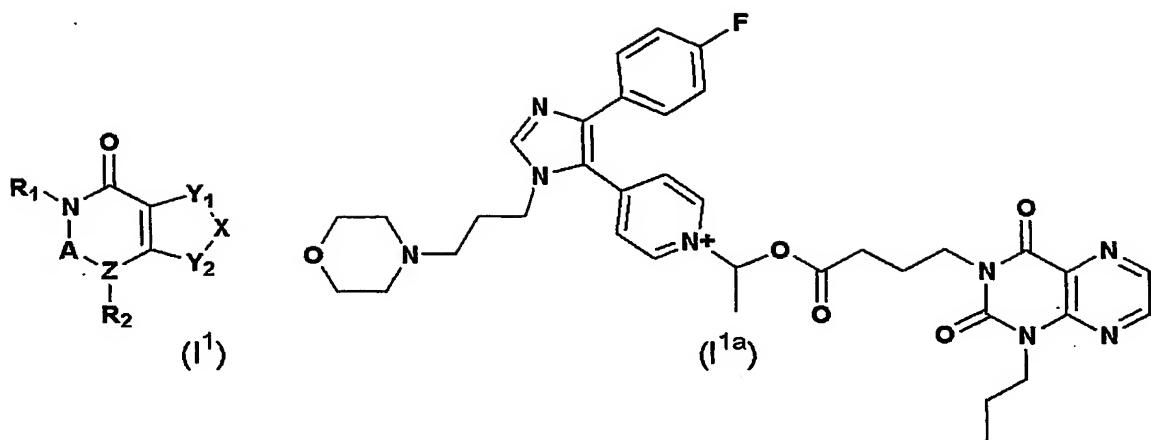
るのに対し、JNK3は脳において特に高い発現を示す (Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999)。JNK1、あるいはJNK2のノックアウトマウスの解析によると、これらのJNKはT細胞の分化や活性化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている (J. Exp. Med., 193, 317, 2001)。一方で、JNK3のノックアウトマウスでは、興奮性アミノ酸レセプター・アゴニストであるカイニン酸によって惹起される痙攣に対して耐性を示し、正常のマウスではその後に海馬の神経細胞で認められるアポトーシスがJNK3のノックアウトマウスでは見られなかったとの報告もある (Nature 389, 865, 1997)。培養神経細胞を用いた研究では、神経栄養因子除去などによるアポトーシスの誘導にc-Junのリン酸化が必須であることが証明されていることから (Neuron 14, 927, 1995; J. Neurosci. 18, 751, 1998)、JNKは神経細胞のアポトーシス誘導に重要な役割を果たしていると考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患では、その神経変性過程におけるアポトーシスの重要性が指摘されているが (Nature 407, 802, 2000)、これらの疾患モデル動物を用いた検討 (Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10433, 2001; J. Neurosci. 22, 3376, 2002) や患者死後脳を用いた解析 (Neuron, 14, 67, 1995; J. Neurochem., 76, 435, 2001) により、JNKがアルツハイマー病やパーキンソン病における神経変性に関与している可能性を示唆する結果が蓄積されつつある。

【0003】

これまでに、JNK阻害作用を有する低分子物質に関し例えれば以下の報告がなされている。

[1]一般式 (I¹)

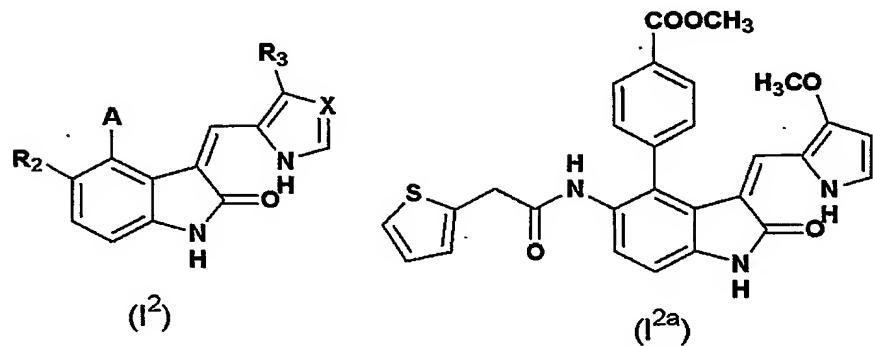
【化5】



で表わされる抗炎症作用を有する化合物とその具体的な構造として式 (I^{1a}) で表わされる化合物 (WO 00/00491)。

[2]一般式 (I²)

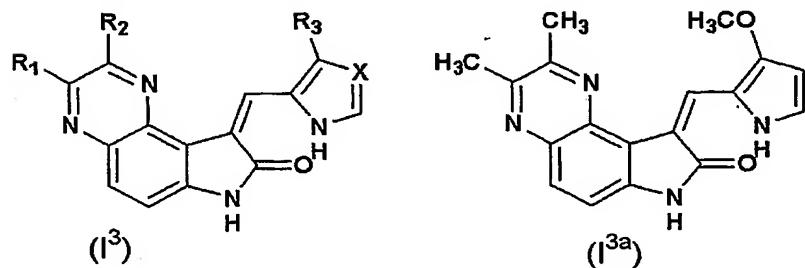
【化6】



で表わされる4-アリロキシインドール化合物とその具体的な構造として式 (I^{2a}) で表わされる化合物 (WO 00/35909)。

[3]一般式 (I³)

【化7】

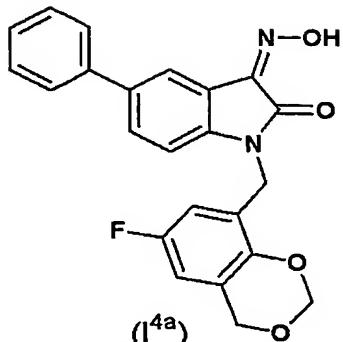
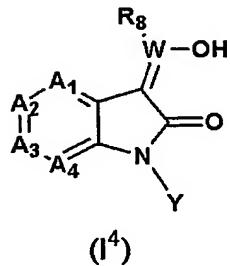


で表わされる4,5-ピラジノキシインドール化合物とその具体的な構造として式

(I 3 a) で表わされる化合物 (WO 00/35921)。

[4]一般式 (I 4)

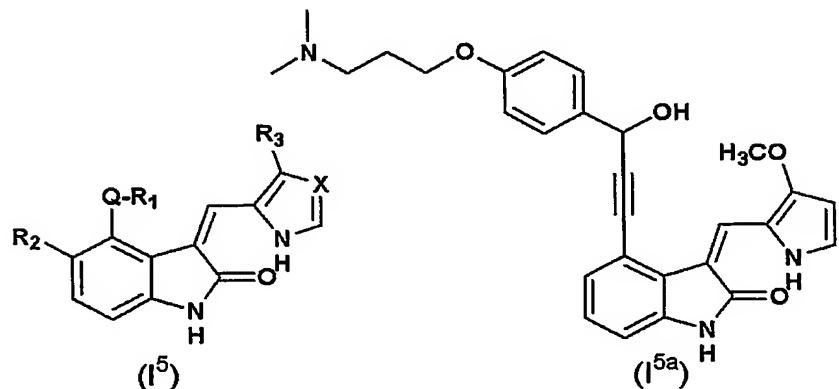
【化8】



で表わされる化合物とその具体的な構造として式 (I 4 a) で表わされる化合物 (WO 00/64872)。

[5]一般式 (I 5)

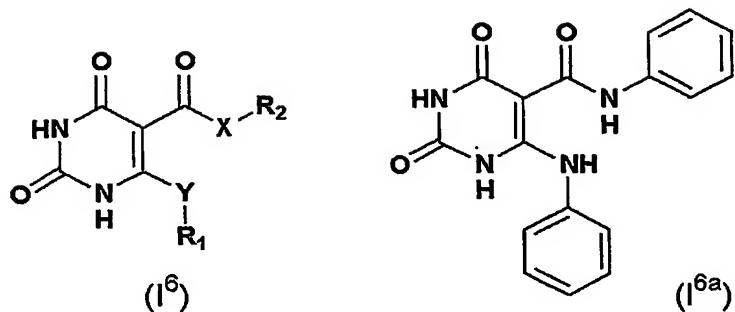
【化9】



で表わされるオキシインドール誘導体とその具体的な構造として式 (I 5 a) で表わされる化合物 (WO 00/35906)。

[6]一般式 (I 6)

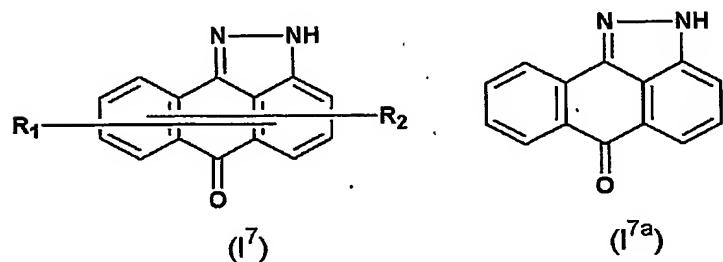
【化10】



で表わされるJNK阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式(I^{6a})で表わされる化合物(WO00/75118)。

[7]一般式(I⁷)

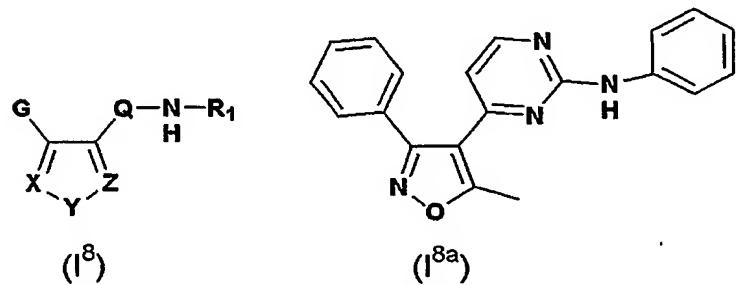
【化11】



で表わされるJNK阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式(I^{7a})で表わされる化合物(WO01/12609)。

[8]一般式(I⁸)

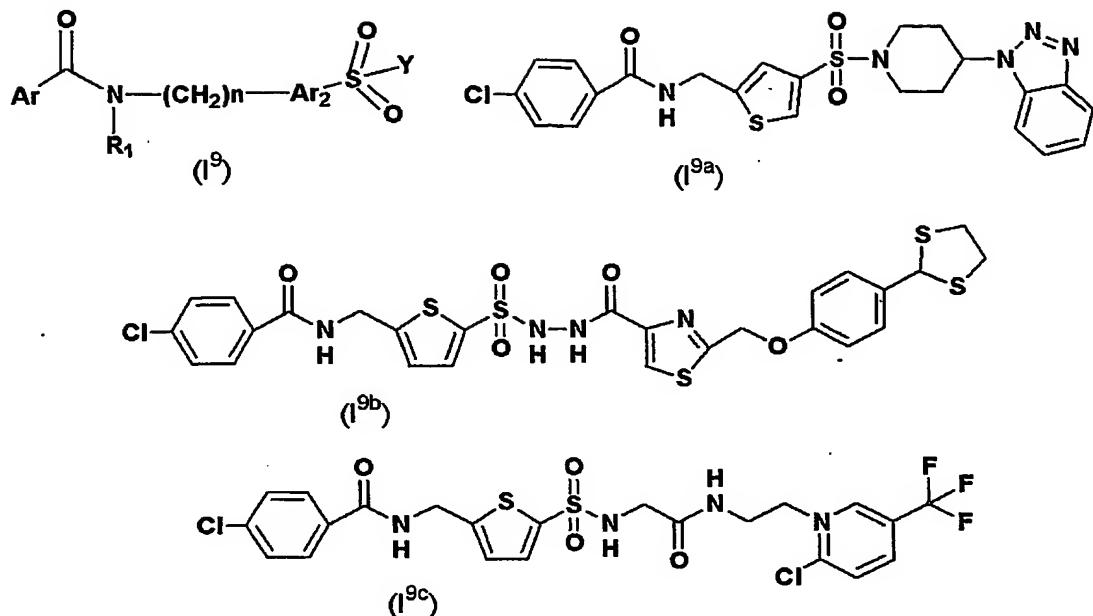
【化12】



で表わされるJNK阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式(I^{8a})で表わされる化合物(WO01/12621)。

[9]一般式(I⁹)

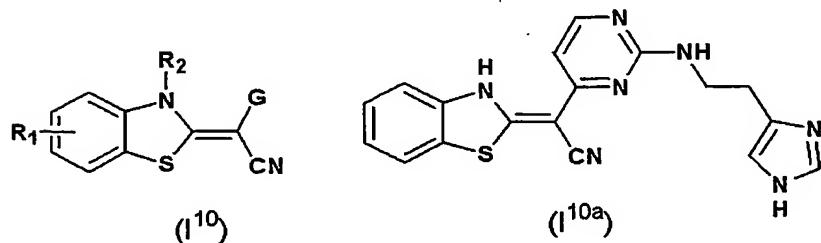
【化13】



で表わされるスルホンアミド誘導体とその具体的な構造として式 (I 9 a) (I 9 b) (I 9 c) で表わされる化合物 (WO 01/23378、WO 01/23379、WO 01/23382)。

[10]一般式 (I 10.)

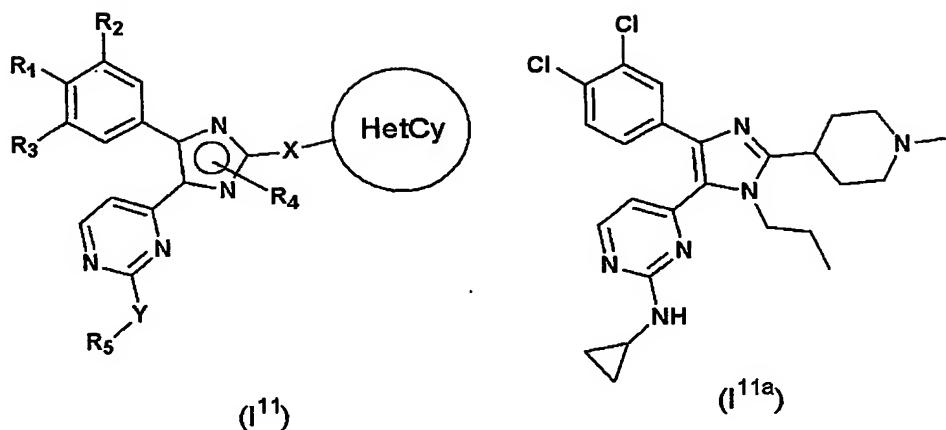
【化14】



で表わされるJNK阻害作用を有する化合物とその具体的な構造として式 (I 10 a) で表わされる化合物 (EP 01/110957)。

[11]一般式 (I 11)

【化15】



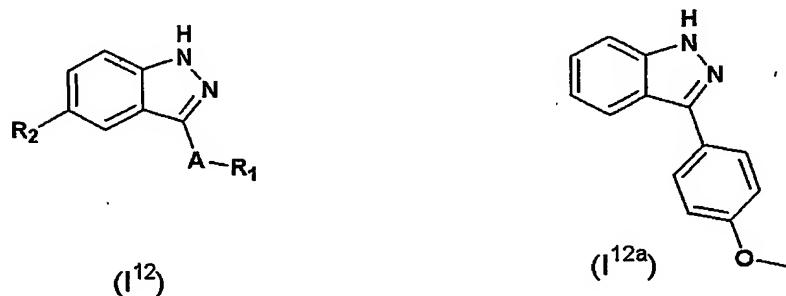
で表わされるJNK阻害作用を有する化合物とその具体的な構造として式(I¹¹)

a) で表わされる化合物(WO01/91749)。

一方で、ピラゾール骨格を有する化合物に関しては、以下の報告のみにとどまる。

○
[12]一般式(I¹²)

【化16】



で表わされるJNK阻害作用を有する化合物とその具体的な構造として式(I¹²)

a) で表わされる化合物(WO02/10137)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記の如く、JNK系はサイトカインによる各種細胞の活性化や免疫細胞の調節、あるいは各種ストレスシグナルによる神経のアポトーシスに関与する重要なメカニズムの一つとして注目されている。従って、JNK経路、特にJNKプロテインキナーゼに対し阻害作用を示す化合物は、各種の免疫性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患の治療薬として有用であると期待することができる。しかしながら

、優れたJNKプロテインキナーゼ阻害作用を示し、且つ、医薬として薬理活性
、投与量、安全性等の点を満足する優れた化合物は未だ見出されていない。

【0005】

【課題を解決するための手段】

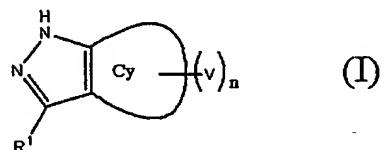
本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果
、JNK阻害作用を有する新規なピラゾール化合物を見出した。

【0006】

すなわち本発明は、

- 1) 一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化17】



式中、R¹は式—(CO)_h—(NR^a)_j—(CR^b=CR^c)_k—Ar（前記式中R^a、R^bおよびR^cはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1を意味する）で表される基を意味する；Cyは5または6員芳香族複素環を意味する；Vは式—L—X—Y（式中、Lは単結合、置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ （前記式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい $5\sim14$ 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい $5\sim14$ 員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換されていてもよい $5\sim14$ 員非芳香族複素環式基、置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい $5\sim14$ 員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式-W-R¹¹（式中、WはCOまたはSO₂を示し；R¹¹は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換されていてもよい $5\sim14$ 員芳香族複素環式基を意味する）で表される基からなる群か

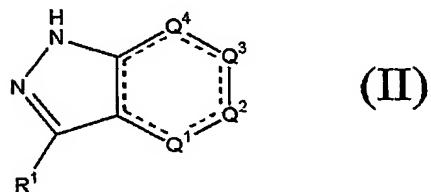
ら選ばれるいずれかの基を意味する；）を意味する；

nは0、1、2、3または4を意味し、nが2以上の場合、複数のVはそれぞれ独立して上記定義による-L-X-Yを意味する。

2) Cyが5員芳香族複素環を構成する 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3) 一般式(II)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化18】



式中、Q¹～Q⁴はそれぞれ独立して-NV¹-、-CV²=、-N=、-N(→O)=または-CO-を意味するものであって、Q¹～Q⁴のうち少なくとも一つは-NV¹-または-N=、-N(→O)=を意味する；

R¹は式-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar(前記式中R^a、R^bおよびR^cはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₃～8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有していてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1を意味する)で表される基を意味する；

V¹、V²はそれぞれ独立して式-L-X-Y(式中、Lは単結合、置換基を有していてもよいC₁～6アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂～6アルキニレン基を意味す

る；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ （前記式中、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂～6アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃～8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃～8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよいC₁～6アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基またはそれ置換されていてもよいC₁～6アルキル基、置換されていてもよいC₂～6アルケニル基、置換されていてもよいC₂～6アルキニル基、置換されていてもよいC₁～6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃～8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃～8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式-W-R¹¹（式中、WはCOまたはSO₂を示し；R¹¹はそれ置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、アミノ基、C₆～14芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味す

る) で表される基からなる群から選ばれるいづれかの基を意味する;) を意味する。

4) Q₁～Q₄ のうち、いづれか1つが-N=であって、それ以外は-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5) Q₁～Q₄ のうち、Q₁、Q₃ またはQ₄ のいづれか1つが-N=であって、それ以外は-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6) Q₁～Q₄ のうち、いづれか2つが-N=であって、それ以外は-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7) Q₁～Q₄ のうち、Q₁、Q₃ またはQ₄ のいづれか2つが-N=であって、それ以外は-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8) Q₁～Q₄ のうち、いづれか3つが-N=であって、それ以外は-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9) Q₁、Q₃、Q₄ が-N=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

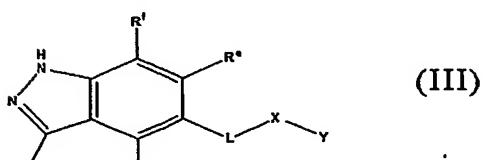
10) Q₁～Q₄ のうち、少なくとも1つが-CO-である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11) Q₁ が-CO-であり、かつQ₂ が-NV₁-であり、かつQ₃ およびQ₄ が-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12) Q₃ が-CO-であり、かつQ₂ が-NV₁-であり、かつQ₁ およびQ₄ が-CV₂=である3) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13) 一般式(III)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【化19】



式中、R¹ は式-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar (前記式中R^a、R^b およびR^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸

基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃～8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、A_rは置換基を有していてもよいC₆～14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1（ただし、hおよびjが0のとき、kは1である）を意味する）で表される基を意味する；

R^d、R^eおよびR^fはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換基を有していてもよいC₁～6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂～7アシル基、-CO-NR_{2a}R_{2b}、-NR_{2b}CO-R_{2a}または-NR_{2a}R_{2b}を意味する（前記式中、R_{2a}およびR_{2b}はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基を意味する。）；

Lは単結合、置換基を有していてもよいC₁～6アルキレン基、置換基を有していてもよいC₂～6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂～6アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、-NR₇-、-O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-NR₈-Z-、-C(O)O-、-NR₈-CO-Z-、-NR₈-C(O)O-、-NR₈-S-、-NR₈-SO-、-NR₈-SO₂-Z-、-NR₉-CO-NR₁₀-、-NR₉-CS-NR₁₀-、-S(O)_m-NR₁₁-Z-、-C(=NR₁₂)-NR₁₃-、-OC(O)-、-OC(O)-NR₁₄-または-CH₂-NR₈-COR₇（前記式中、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃およびR₁₄は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基、置換

基を有していてもよいC₂—6アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂—6アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁—6アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁—6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよいC₁—6アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換されていてもよいC₁—6アルキル基、置換されていてもよいC₂—6アルケニル基、置換されていてもよいC₂—6アルキニル基、置換されていてもよいC₁—6アルコキシ基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換されていてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換されていてもよい5～14員非芳香族複素環式基、置換されていてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基、置換されていてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換されていてもよいアミノ基もしくは式—W—R₁ (式中、WはCOまたはSO₂を示し；R₁はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、アミノ基、C₆—14芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。

14) R^d、R^eおよびR^fのうち、少なくともいずれか一つが水素原子でない13)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15) R^bまたはR^cのうち少なくとも一つが水素原子でなく、かつ、Lが単結合、置換基を有していてもよいC₂—6アルケニレン基または置換基を有していてもよいC₂—6アルキニレン基である(ただし、Lが単結合のとき、Xが単結合でありかつ、Yが置換基を有していてもよいC₁—6アルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃—8シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基

、置換基を有していてもよいC₆—14芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基である場合は除く。) 13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16) 少なくともhまたはjのいずれかが1である13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

17) hおよびjが0であり、かつkが1である1)～13) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18) h、jおよびkが0である1)～12) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19) Lが単結合またはメチレン基である1)～18) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20) Lが単結合である1)～18) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21) R^bおよび/またはR^cが水素原子である1)～13) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22) ArがC₆—14芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、Arが下記の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である1)～21) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群a> (1) 下記<置換基群b>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁—6アルキル基、(b) C₁—6アルコキシ基、(c) C₁—7アシリル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C₃—8シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群；

<置換基群b> C₁—6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群。

23) Arがフェニル基、ナフチル基、または5～10芳香族複素環式基であり、かつ、Arが22) 記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である1～21) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれ

らの水和物。

24) Arがフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Arが22)記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である1)～21)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25) Arが2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Arが22)記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である1)～21)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

26) 置換基群aが(1)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁～6アルキル基、(2)ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよいC₁～6アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)水酸基および(5)シアノ基からなる群である22)～25)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

27) 置換基群aがハロゲン原子である22)～25)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

28) Xが-CO-NR⁸-Z-、-NR⁸-CO-Z-または-NR⁸-SO₂-Z-（式中、R⁸およびZは1）記載のR⁸およびZと同意義を意味する。)で表わされる基である1)～27)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29) R⁸が水素原子である28)の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

30) Xが-CO-NH-(CH₂)_t-（式中、tは0または1を意味する。)で表わされる基である1)～27)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

31) Xが-NH-CO-(CH₂)_t-（式中、tは0または1を意味する。)で表わされる基である1)～27)いずれか1記載の化合物もしくはその塩ま

たはそれらの水和物。

32) YがC₁~6アルキル基、C₆~14芳香族炭化水素環式基、C₁~6アルコキシ基、C₃~8シクロアルキル基、5~14員非芳香族複素環式基または5~14員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが下記置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~31)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

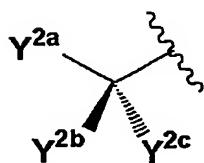
<置換基群a2> (1) 下記<置換基群b2>から選ばれる1~3個の基でそれぞれ置換されていてもよい (a) C₁~6アルキル基、(b) C₂~6アルケニル基、(c) C₂~6アルキニル基、(d) C₁~6アルコキシ基、(e) C₂~7アシリル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h) C₃~8シクロアルキル基、(i) C₃~8シクロアルケニル基、(j) C₆~14芳香族炭化水素環式基、(k) 5~14員芳香族複素環式基、(l) C₆~14アリロキシ基および(m) 5~14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群；

<置換基群b2> C₁~6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群。

33) YがC₃~8シクロアルキル基、フェニル基、5もしくは6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが32)記載の置換基群a2から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい基である1)~31)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

34) Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、C₃~8シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1イル基、テトラヒドロチオフェン-1イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1イル基、ピロリジン-2-オン-1イル基または式

【化20】



(式中、Y^{2a}は、-CONH₂または-CH₂OHで表わされる基を意味し、

Y₂b および Y₂c はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいC₁～6アルキル基を意味する。) で表わされる基であり、かつ、Yが、32) 記載の置換基群a₂から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である1) ～31) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

35) Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが32) 記載の置換基群a₂から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい基である1) ～31) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

36) 置換基群a₂が(1)下記<置換基群b₂>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換されていてもよい(a) C₁～6アルキル基、(b) C₁～6アルコキシ基、(c) C₁～7アシリル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f) C₃～8シクロアルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)ニトロ基、(5)シアノ基および(6)カルボキシル基からなる群であり、<置換基群b₂>が C₁～6アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である32) ～35) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

37) 置換基群a₂が(1)C₁～6アルコキシ基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基からなる群である32) ～35) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

38) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物。

39) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害剤。

40) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素1(JNK1)、c-Junアミノ末端リン酸化酵素2(JNK2)および/またはc-Junアミノ末端リン酸化酵素3(JNK3)の阻害剤。

41) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患または炎症性疾患の治療剤または予防剤。

4 2) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤。

4 3) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。

4 4) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用。

4 5) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

4 6) 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である45)に記載した用途。

4 7) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Junアミノ末端リン酸化酵素3（JNK3）阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法。

4 8) 1)、3) または13) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が有効な疾患、免疫性疾患、炎症性疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法。

4 9) 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である48)に記載した方法。

【0007】

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0008】

本願明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

【0009】

本願明細書における「JNK」とは、c-Junタンパク質のN末端領域をリシン酸化する酵素を示し、例えばJNK1、JNK2、JNK3、等があげられる。JNKにはJNK1、JNK2、JNK3の3種類が存在する。JNK1およびJNK2は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK3は脳において特に高い発現を示す（Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999）。

【0010】

本願明細書において用いる「神経変性疾患」とは、医薬の分野において一般的に神経変性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、特に限定されないが、具体的な例をあげると、くも膜下出血、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙攣性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、鬱病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生素による聴覚障害、食中毒、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等の慢性神経変性疾患や急性神経変性疾患があげられる。

【0011】

本願明細書において用いる「免疫性疾患」あるいは「炎症性疾患」とは、医薬の分野において免疫性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、とくに限定されないが、具体的な例を挙げると、敗血症、慢性関節リウマチ、变形性関節症、痛風、乾癬、乾癬関節症、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性肺線維症、インシュリン依存性I型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、肝炎、全身性エリテマトーデス、臓器移植後の急性および慢性移植片拒絶反応、移植片対宿主病、湿疹、じんま疹、重症筋無力症、後天性免疫不全症候群、突発性血小板減少性紫斑病、糸球体腎炎等があげられる。

【0012】

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が单一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物（I）またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物（I）が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物（I）またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

【0013】

本発明の化合物の塩または水和物は、薬理学的に許容されるものが好ましい。

【0014】

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

【0015】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o -プロピル基、n-ブチル基、i s o -ブチル基、s e c -ブチル基、t e r t -ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1-, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチル

ブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基等である。

【0016】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルケニル基を示し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサンジエニル基、1,6-ヘキサンジエニル基等があげられる。

【0017】

本願明細書において用いる「C₂-6アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキニル基を示し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1,3-ヘキサンジインイル基、1,6-ヘキサンジインイル基、等があげられる。

【0018】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキレン基」とは前記定義「C₁-6アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1,1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられ、好ましくはメチレン基、1,2-エチレン基である。

【0019】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニレン基」とは前記定義「C₂-6アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくは1, 2-ビニレン基、1, 3-プロペニレン基である。

【0020】

本願明細書において用いる「C₂-6アルキニレン基」とは前記定義の「C₂-6アルキニレン基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

【0021】

本願明細書において用いる「C₃-8シクロアルキル基」とは、3ないし8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

【0022】

本願明細書において用いる「C₃-8シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたC₃-8シクロアルケニル基を示し、例えばシクロペントン-3-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル等があげられる。

【0023】

本願明細書において用いる「C₁-6アルコキシ基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメト

キシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

【0024】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニルオキシ基」とは前記定義の「C₂-6アルケニル基」が結合したオキシ基であることを意味する。

【0025】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニルチオ基」とは前記定義の「C₂-6アルケニル基」が結合したチオ基であることを意味する。

【0026】

本明細書中において「C₁-6アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「C₁-6アルコキシ基」が結合したカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、iso-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、iso-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0027】

本明細書中において表される「C₂-7アシリル基」とは前記定義の「C₁-6ア

ルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等があげられる。

【0028】

本願明細書において用いる「C₁-6 アルキルカルバモイル基」とは、具体的には例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、n-プロピルカルバモイル基、i s o -プロピルカルバモイル基、n-ブチルカルバモイル基、i s o -ブチルカルバモイル基、s e c -ブチルカルバモイル基、t e r t -ブチルカルバモイル基、n-ペンチルカルバモイル基、1, 1-ジメチルプロピルカルバモイル基、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル基、2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル基、1-エチルプロピルカルバモイル基、2-エチルプロピルカルバモイル基、n-ヘキシルカルバモイル基、1-メチル-2-エチルプロピルカルバモイル基、1-エチル-2-メチルプロピルカルバモイル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルバモイル基、1-プロピルプロピルカルバモイル基、1-メチルブチルカルバモイル基、2-メチルブチルカルバモイル基、1, 1-ジメチルブチルカルバモイル基、1, 2-ジメチルブチルカルバモイル基、2, 2-ジメチルブチルカルバモイル基、1, 3-ジメチルブチルカルバモイル基、2-エチルブチルカルバモイル基、2-メチルペンチルカルバモイル基、3-メチルペンチルカルバモイル基、等があげられる。

【0029】

本願明細書において用いる「C₁-6 アルキルカルボニルオキシ基」とは、前記定義の「C₂-7 アシリル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基、i s o -プロピルカルボニルオキシ基、n-ブチルカルボニルオキシ基、i s o -ブチルカルボニルオキシ基、s e c -ブチルカルボニルオキシ基、t e r t -ブチルカルボニルオキシ基、n-ペンチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-エ

チルプロピルカルボニルオキシ基、2-エチルプロピルカルボニルオキシ基、n-ヘキシリカルボニルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-プロピルプロピルカルボニルオキシ基、1-メチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルブチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2-エチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルペンチルカルボニルオキシ基、3-メチルペンチルカルボニルオキシ基、等があげられる。

【0030】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i s o-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、i s o-ブチルスルホニル基、s e c-ブチルスルホニル基、t e r t-ブチルスルホニル基、n-ペンチルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、2-エチルプロピルスルホニル基、n-ヘキシリスルホニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルホニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基、1-プロピルプロピルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2-エチルブチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、等があげられる。

【0031】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキルスルフィニル基」とは、前記定義

の「C₁-6アルキル基」が結合したスルフィニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i s o-プロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、i s o-ブチルスルフィニル基、s e c-ブチルスルフィニル基、t e r t-ブチルスルフィニル基、n-ペンチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルフィニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、2-エチルプロピルスルフィニル基、n-ヘキシルスルフィニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルフィニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルフィニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルフィニル基、1-プロピルプロピルスルフィニル基、1-メチルブチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2-エチルブチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、等があげられる。

【0032】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキルチオ基」とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i s o-ブチルチオ基、s e c-ブチルチオ基、t e r t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。

チルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。

【0033】

本願明細書における「C₆-1₄芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペニタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。当該「C₆-1₄芳香族炭化水素環式基」において好ましくはフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基であり、より好ましくは、フェニル基、インデニル基または2-ナフチル基である。

【0034】

本願明細書において用いる「C₆-1₄アリロキシ基」とは前記定義の「C₆-1₄芳香族炭化水素環式基」が結合したオキシ基であることを意味する。

【0035】

本願明細書における「5～14員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5～14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ブリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含

硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

【0036】

本願明細書において用いる「5～14員非芳香族複素環式基」とは、

- 1) 環式基の環を構成する原子が5～14個であり
- 2) 環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- 4) 単環式、二環式または三環式の非芳香族性の複素環式基を意味する。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれ、好ましくはピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。

【0037】

本明細書中において「5～10員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子が5～10個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の芳香族複素環式基を意味する。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル

基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ブリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられる。

好ましくはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンズリル基、インダゾリル基であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基があげられる。

【0038】

本明細書中において「5または6員芳香族複素環」とは、環式基の環を構成する原子が5～6個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式の芳香族複素環式基を意味する。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、また、ここにいう「芳香族複素環」には、窒素原子上に置換基を有していてもよいピリドニル基が含まれる。好ましくはピロリル基、ピリジル基、ピリドニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、フリル基または

チエニル基である。

【0039】

本願明細書において用いる「5員芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5員の芳香性を有する複素環式基をいう。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、好ましくはフリル基またはチエニル基であり、より好ましくは、チエニル基である。

【0040】

本願明細書において用いる「5もしくは6員非芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5または6員の複素環式基をいう。具体的には例えばピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラハイドロー-2-ピロン-1-イル基、テトラハイドロピラン-1-イル基、テトラハイドロチオピラン-1-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基またはピロリジン-2-オン-1-イル基を意味する。当該「5もしくは6員非芳香族複素環」において好ましくはピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラハイドロー-2-ピロン-1-イル基、テトラハイドロピラン-1-イル基、テトラハイドロチオピラン-1-イル基、ピペリジン-2-オン-1-イル基があげられる。

【0041】

本願明細書において用いる「アミノ基」とは、式-NH₂で表わされる基を意味する。

【0042】

本願明細書において用いる「アミド基」とは、式-CO-NH₂で表わされる基を意味する。

【0043】

本願明細書において用いる「フリル基」とは2-フリル基または3-フリル基を

意味し、好ましくは2-フリル基である。

【0044】

本願明細書において用いる「チエニル基」とは2-チエニル基または3-チエニル基を意味し、好ましくは2-チエニル基である。

【0045】

本願明細書において用いる「ピロリル基」とは1-ピロリル基、2-ピロリル基または3-ピロリル基を意味し、好ましくは2-ピロリル基である。

【0046】

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-2-イル基またはテトラヒドロフラン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-イル基である。

【0047】

本願明細書において用いる「テトラヒドロチオフェン-2-イル基、テトラヒドロチオフェン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロチオフェン-2-イル基である。

【0048】

本願明細書において用いる「ピロリジニル基」とは1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基または3-ピロリジニル基を意味し、好ましくは2-ピロリジニル基である。

【0049】

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、テトラヒドロフラン-2-オン-4-イル基またはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基である。

【0050】

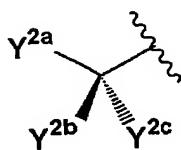
本願明細書において用いる「ピロリジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-3-イル基、ピロリジン-2-オン-4-イル基、ピロリジン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはピロリジン-2-オン-5-イル基である。

【0051】

本願明細書において用いる「キノリル基」とはキノリン環から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には例えば、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリルを意味し、好ましくは2-キノリル基があげられる。

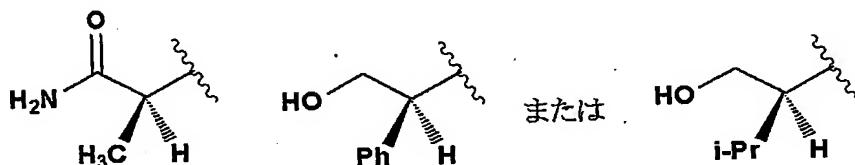
式

【化21】



(式中、 Y^{2a} 、 Y^{2b} および Y^{2c} は前記定義と同意義を意味する。)で表わされる基において、好適な例としては、式

【化22】



で表わされる基があげられる。

【0052】

本明細書において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。

【0053】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として代表的な例をあげると、

(1) ハロゲン原子

(例えはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等)；

(2) 水酸基；

(3) シアノ基；

(4) ニトロ基；

(5) カルボキシル基；

(6) アミノ基；

(7) C₁-6 アルキル基

(例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、n-ブチル基、t e r t -ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、等)；

(8) C₂-6 アルケニル基

(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、等)；

(9) C₂-6 アルキニル基

(例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、等)；

(10) C₃-8 シクロアルキル基

(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等)；

(11) C₃-8 シクロアルケニル基

(例えばシクロプロパン-1-イル、シクロプロパン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、等)；

(12) C₁-6 アルコキシ基

(例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、等)；

(13) C₁-6 アルケニルオキシ基

(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等)；

(14) C₁-6 アルキルチオ基

(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、iso-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、iso-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、等)；

(15) C₁-6 アルケニルチオ基

(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1, 3-ヘキサンジエニルチオ基、1, 6-ヘキサンジエニルチオ基、等)；

(16) C₁-14 アリロキシ基

(例えばフェニルオキシ基、等)；

(17) C₂-7アシリル基

(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等)；

(18) C₆-14芳香族炭化水素環式基

(例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、等)；

(19) 5～14員非芳香族炭化水素環式基

(例えば1) ピロリジル基、ピローリリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基；

2) ピリドン環から誘導される基；

3) フタルイミド環、スクシンイミド環、等の縮合環から誘導される基、等)；

(20) 5～14員芳香族複素環式基

(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、等)、

(21) アミド基、

(22) C₁-6脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基、

(23) スルホンアミド基、

(24) C₁-6アルキルカルバモイル基、

(25) C₁-6アルコキカルボニル基、

(26) C₁-6アルキルカルボニルオキシ基、

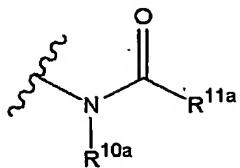
(27) C₁-6アルキルスルホニル基、

(28) C₁-6アルキルスルフィニル基、

(29) ホルミル基、

(30) 式

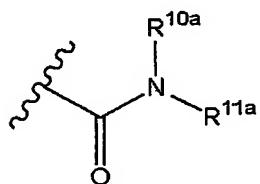
【化23】



(式中、R^{10a}およびR^{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁～6アルキル基を意味する。)

(31) 式

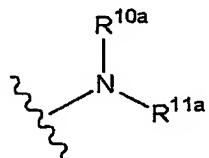
【化24】



(式中、R^{10a}およびR^{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁～6アルキル基を意味する。)

(32) 式

【化25】



(式中、R^{10a}およびR^{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁～6アルキル基を意味する。)

等の基があげられ、本願明細書における「置換基を有していてもよい」とは、これらの置換基群から選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよいことを示す。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてあげた前記(6)～(23)におけるアミノ基、C₁～6アルキル基、C₂～6アルケニル基、C₂～6アルキニル基、C₃～8シクロアルキル基、C₃～8シクロアルケニル基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルケニルオキシ基、C₁～6アルキルチオ基、C₁～6アルケニルチオ基、C₁～14アリロキシ基、C₂～7アシ

ル基、C₆-14芳香族炭化水素環式基、5~14員非芳香族炭化水素環式基または5~14員芳香族複素環式基、アミド基、C₁-6脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基またはスルホンアミド基は、更に、前記

(1) ~ (23) に記載の

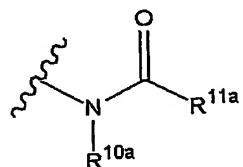
- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) シアノ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシル基、
- (f) アミノ基、
- (g) C₁-6アルキル基、
- (h) C₂-6アルケニル基、
- (i) C₂-6アルキニル基、
- (j) C₃-8シクロアルキル基、
- (k) C₃-8シクロアルケニル基、
- (l) C₁-6アルコキシ基、
- (m) C₁-6アルケニルオキシ基、
- (n) C₁-6アルキルチオ基、
- (o) C₁-6アルケニルチオ基、
- (p) C₁-14アリロキシ基、
- (q) C₂-7アシリル基、
- (r) C₆-14芳香族炭化水素環式基、
- (s) 5~14員非芳香族炭化水素環式基、
- (t) 5~14員芳香族複素環式基、
- (u) アミド基、
- (v) C₁-6脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基および
- (w) スルホンアミド基からなる群から選ばれる1~4個の基で置換されていてもよい。

【0054】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として好ましい例をあげると、

- (a-1) ハロゲン原子、
- (a-2) 水酸基、
- (a-3) ニトリル基、
- (a-4) それぞれ1～3個ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよい
、C₁～6アルキル基、C₂～6アルケニル基、C₂～6アルキニル基、C₃～
8シクロアルキル基、C₁～6アルコキシ基、
- (a-5) C₆～10芳香族炭化水素環式基
- (a-6) 5～14員芳香族複素環式基、
- (a-7) 5～14員複素環式基、
- (a-8) カルボキシル基、
- (a-9) トリフルオロメチル基、
- (a-10) C₁～6アルキルカルバモイル基、
- (a-11) C₁～6アルコキシカルボニル基、
- (a-12) C₂～7アシリル基、
- (a-13) C₁～6アルキルカルボニルオキシ基、
- (a-14) C₁～6アルキルスルホニル基、
- (a-15) C₁～6アルキルスルフィニル基、
- (a-16) C₁～6アルキルチオ基、
- (a-17) ニトロ基、
- (a-18) ホルミル基、
- (a-19) 式

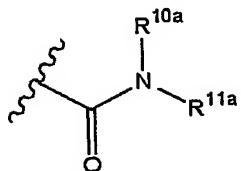
【化26】



式中、R_{10a}およびR_{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁～6アルキル基を意味する。)

(a-20) 式

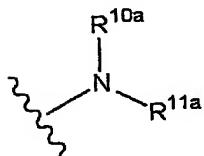
【化27】



(式中、R_{10a}およびR_{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)

(a-21) 式

【化28】



(式中、R_{10a}およびR_{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)などの置換基をあげることができる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、

(a-1) ハロゲン原子、

(a-2) 水酸基、

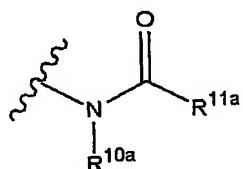
(a-3) ニトリル基、

(a-4) それぞれ1~3個ハロゲン原子または水酸基で置換されていてもよい
、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、

(a-17) ニトロ基、

(a-19) 式

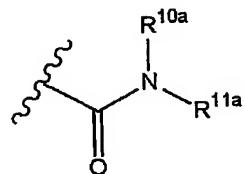
【化29】



式中、R_{10a}およびR_{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)

(a-20) 式

【化30】



(式中、R^{10a}およびR^{11a}はそれぞれ独立して水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味する。)で表わされる基である。

【0055】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、ハロゲン原子、ニトリル基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、トリフルオロメチル基があげられる。

【0056】

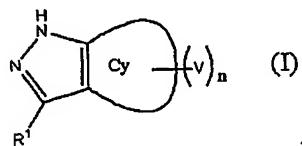
本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてさらに好ましい例をあげると、フッ素原子、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基などがあげられる。

【0057】

本発明にかかる前記式(I)～(III)で表される化合物の一般的な合成法を以下に示す。なお、以下の一般的合成法において、前記一般式(I)を基にして例示されるものは、特記しない限り一般式(II)及び(III)についても当然に適用されるものであることは言うまでもない。特に後述する置換基R¹導入方法については一般式(II)及び(III)についても当然に適用される。

【0058】

【化31】



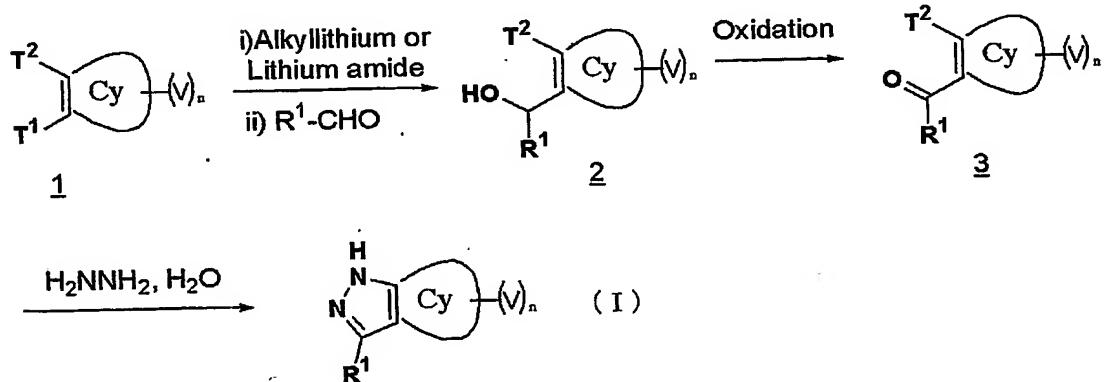
本発明にかかる前記式(I)で表わされる縮合ピラゾール化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造方法1～69の反応スキームにおいて

て用いる Cy は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。R¹、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、V はそれぞれ前記定義とそれぞれ同意義を意味する。なお、下記の製造方法のスキーム中において試薬として表されている V は単独で存在してもよいし、適当な脱離基を伴っていてもよい。n は 0、1、2 または 3 を意味する。T¹ は水素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。T² はハロゲン原子を意味し、好ましくはフッ素原子を意味する。T³ は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくは臭素原子またはヨウ素原子を意味する。Pro、Pr^o、Pr^o¹ は保護基を意味する。J、J¹、J² は特に限定されないが、それぞれ独立してアルキル基を意味し、または一緒に環を形成してもよい。V¹、V² はそれぞれ V と同義である。

【0059】

製造方法 1

【化32】



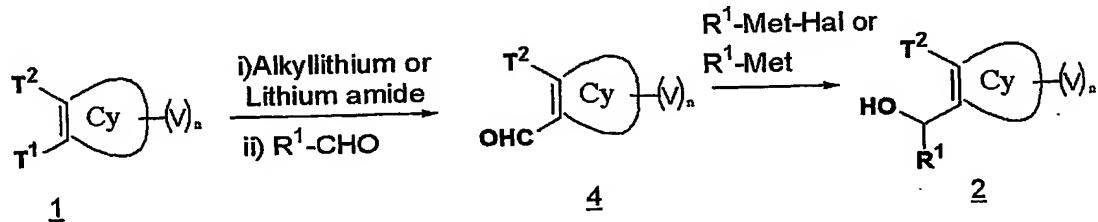
化合物 (I) は、芳香環化合物 1 をアルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール 2 とし、酸化してケトン 3 とした後に、ヒドラジンでインダゾール環を閉環させることで、製造することができる。芳香環化合物 1 を金属アリールへと変換するアルキルリチウムとしては、例えば n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてジアザビシクロ [2.2.0] オクタン、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。また、リチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、-78℃ないし室温である。化合物2のアルコールを酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、N-メチルモルホリン-N-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等で行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。化合物3を、ヒドラジン-水和物で環化させる反応は、無溶媒で行うことができるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、メタノール、エタノール、プロパンール等のアルコール系溶媒、その他ピリジン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等があげられる。ヒドラジン-水和物の使用量は、原料に対し2ないし20等量である。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

[0 0 6 0]

製造方法 2

【化 3 3】



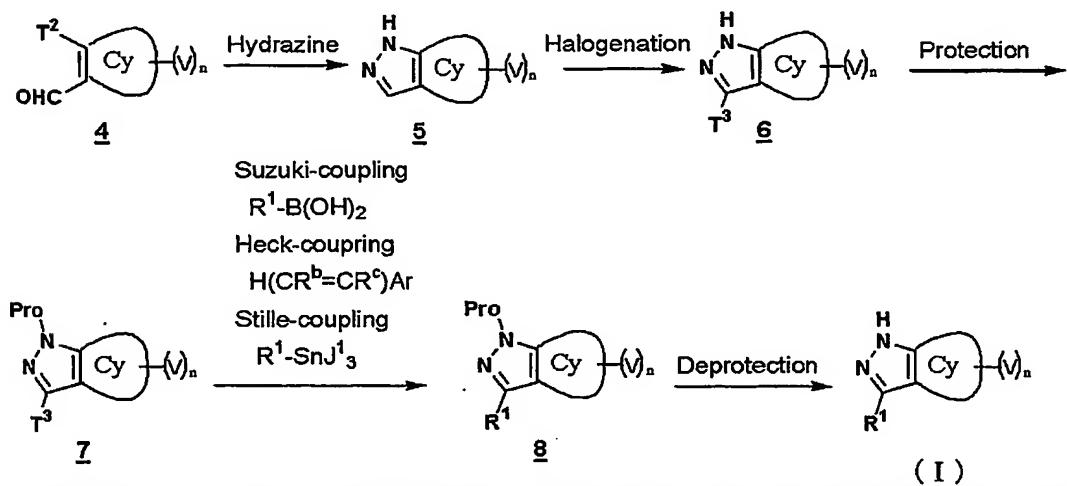
化合物2は、製造方法2によっても製造できる。芳香環化合物1を、製造方法1に従い金属アリールとし、ホルミル化剤と反応させることにより、化合物4を製造できる。ホルミル化剤としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。反応溶媒

としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-78℃ないし室温である。化合物2は、化合物4に金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを反応させることで製造できる。金属アリールまたは金属ハロゲノアリールは、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとすることで容易に調整することができる。アルキルリチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-78℃ないし室温である。

【0061】

製造方法3

【化34】



化合物(I)は、4を製造方法1に準じてヒドラジンで閉環してインダゾール化合物5に導いた後、3位をハロゲン化して化合物6とし、ピラゾール1位を保護して化合物7とした後、カップリング反応により3一位に置換基を導入し、1位の脱保護を行うことによって製造できる。カップリング反応により導入できる

R¹としては、前記定義と同義であるが、好ましくはh=j=0の場合である。ピラゾール3一位に芳香環が直結した化合物8は、アリールボロン酸とのSuzukiカップリングまたはアリールトリアルキル錫等によるStille反応により製造できる。また、特に3一位にスチレン類(h=j=0, k=1)を有する化合物8は、Suzukiカップリング以外にも、化合物7に対しスチレン類を作用するHock反応によるカップリングによっても製造できる。3-スチレン類化合物8の合成法は、後述する製造方法31から33等に準ずる。3位のハロゲン化試薬としては、例えばN-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が用いられ、必要に応じて2, 2'-アゾジイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤または水酸化ナトリウム等の塩基を加えることができる。ハロゲン化試薬の使用量は、原料に対して1.05ないし1.2当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

1位の保護基としては、例えばtert-ブロトキシカルボニル基、p-トルエンスルホニル基、トリチル基、メトキシメチル基等が挙げられる。tert-ブロトキシカルボニル基およびp-トルエンスルホニル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とジ-tert-ブチルジカーボネートあるいはp-トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

トリチル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とクロロトリフェニルメタンあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることに

より達成される。塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、-20°Cないし溶媒の還流温度である。

Heck反応に用いる芳香族オレフィン類や、Suzukiカップリングに用いるアリールボロン酸は、市販されているものは購入し、市販されていないものは定法に従い容易に調製することができる。アリールボロン酸の調製は、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することで得られる。アルキルリチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。アリールリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、-78°Cないし室温である。Suzukiカップリングに用いるアリールボロン酸またはHeck反応に用いる芳香族オレフィン類の使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、ジクロロビストリフェニルホスфинパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。必要に応じて、触媒の2倍モルのホスфин配位子、例えばトリ-tert-ブチルホスфин、2-(ジ-tert-ブチルfosfinino)ビフェニル、トリフェニルビフェニル、2-(ジシクロヘキシルfosfinino)ビフェニル、トリフェニルビフェニル等があげられる。

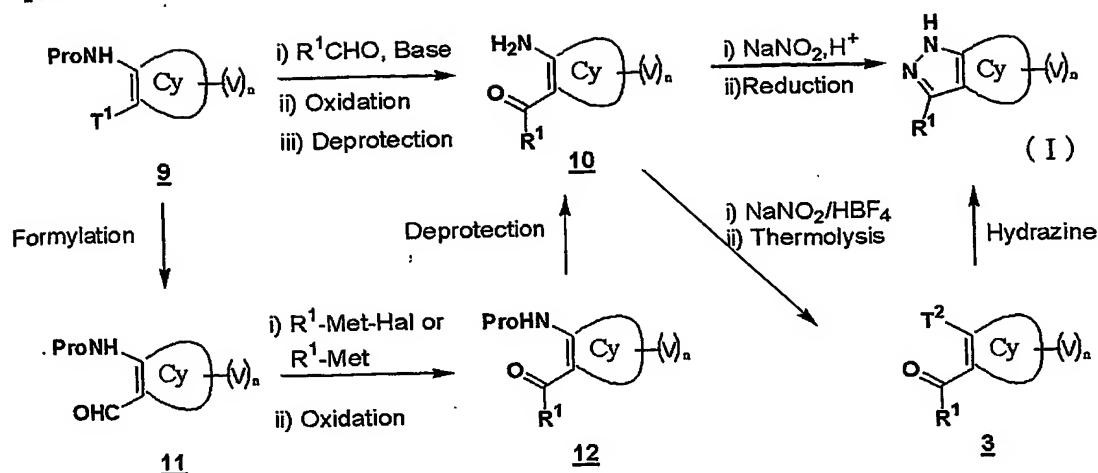
ルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

t e r t-ブトキシカルボニル基およびトリチル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ*i s o*-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他アニソール等があげられる。反応温度は-2.0℃あるいは溶媒の還流温度である。また、*t e r t*-ブトキシカルボニル基およびp-トルエンスルホニル基の脱保護は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が挙げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。メトキシメチル基の脱保護は、一般的に酸処理により達成できるが、酸処理により不完全に脱保護されたアミナールが残存する場合は、さらにアンモニア水で処理することにより達成される。

【0062】

製造方法4

【化35】



化合物（I）は、化合物9に対して塩基で処理することにより適当に保護されたアミノ基に隣接する α 位を金属化し、アルデヒドに求核付加して得られたアルコールを酸化、アミノ基の脱保護を順次行うことによってアミノケトン10を得た後、アミノケトン10をジアゾ化及び還元することによりピラゾールへの閉環を伴い、化合物（I）が製造できる。

アミノ基の保護基としては塩基に耐え得るものであれば特に限定されないが、好ましくは例えばtert-ブロトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基等が挙げられる。化合物9を金属アリールへの変換は、基本的には製造方法1に準ずるが、塩基は2当量以上を必要とする。アルコールの酸化は製造方法1に準じた方法で達成できる。アミノ基のtert-ブロトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基等の脱保護は、酸処理により容易に達成できる。使用する酸は製造方法2に準ずるが、例えばベンジルオキシカルボニル基等は接触還元等の条件によっても脱保護が可能である。芳香族アルデヒドの入手が比較的困難などの理由により、化合物9より直接化合物10に導けない場合は、保護されたアミノ基のオルト位をホルミル化し11を得た後、金属アリールまたは金属ハロゲノアリール等の求核付加し、さらにアミノ基の脱保護をすることにより、化合物10を得ることができる。ホルミル化の条件は製造方法2に準ずる。

アミノケトン10をジアゾニウム塩とし、塩化錫(II)等で還元することにより、生成する中間体であるヒドラジンを経て閉環体（I）へと導くことができる。

化合物10のジアゾニウム塩化は、酸の存在下に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝酸エステルを反応させることで達成される。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等を用い、酸としては塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常0℃付近である。ジアゾニウム塩の還元、それに続くインダゾール環の閉環は、酸の存在下に例えば塩化錫(II)や塩化銅(II)などの還元剤を作用させることで達成され、これらの使用量は通常原料に対し1ないし10当量である。一般に反応系内で自発的に脱水を伴い閉環し、化合物(I)が得られる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

別法として、アミノ基を適当なハロゲン原子で置換し化合物3として、製造方法1の如くヒドラジンで環化することで、化合物(I)を得ることができる。ハロゲン原子は特に限定されないが、ハロゲン原子としてフッ素が原子好ましい。この具体的な方法として、Baltz-Schiemann反応が挙げられ、これを行うことによりフルオロケトン3を導くことができる。Baltz-Schimann反応は化合物10に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝酸エステルを四フッ化ホウ素酸中作用させ、ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩へと変換し、熱分解や光分解を行うことにより達成される。ジアゾ化に用いられる亜硝酸エステルまたは亜硝酸塩は、原料に対し、通常1ないし2当量で、反応温度は好ましくは通常0℃以下で行われる。四フッ化ホウ素酸以外にも、ヘキサフルオロ磷酸、ヘキサフルオロケイ酸、ヘキサフルオロアンチモン酸等を使用することができる。ジアゾニウム塩を単離した後、熱分解は、硫酸バリウムやフッ化バリウム等に希釈して行うか、またはアセトン、ヘキサンなどの有機溶媒中で加熱することもできる。ジアゾニウム塩の単離が困難な場合は塩化銅などの銅塩や銅粉を溶液中に加えて熱分解を行うこともできる。

【0063】

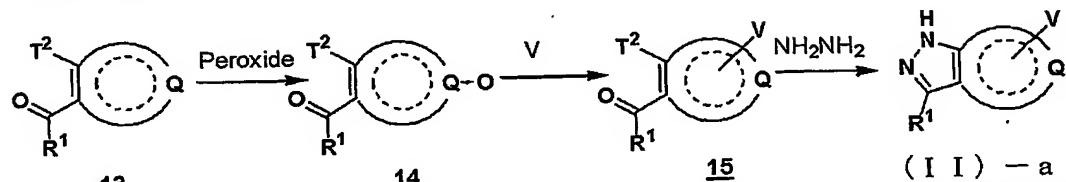
以下に、側鎖部分の製造方法を含めた一般式(II)で表される化合物の具体的な製造方法を示すが、製造方法はこれらに限定されるものではない。製造方法5から製造方法11において、Qは窒素原子を意味し、Qが含まれる芳

香環上の原子のうちQで示された以外の少なくとも1つは-CH=を意味する。この場合Qは前記一般式(II)中のQ¹～Q⁴の総称であり、Q¹～Q⁴のうちのいずれか1つ、2つまたは3つを意味する。

【0064】

製造方法5

【化36】



製造方法1等を利用して得られるハロゲノケトン化合物13を過酸化物で処理し、N-オキシド14に導いた後、N-オキシド14に対して種々の試薬を作用させることにより、通常配向性の優先する近傍の置換されていない炭素原子上に置換基を導入した化合物15を得ることができる。N-オキシドを原料として導入できる官能基としては、例えばシアノ基、ハロゲン基、アシリルオキシ基、アルコキシ基等が挙げられる。得られた化合物15を、製造方法1に準じてヒドラジンで環化することにより、化合物(III)-aを製造することができる。

化合物13をN-オキシドに導く方法としては、例えばm-クロロ過安息香酸、過酸化ベンゾイル、過酸化水素などの過酸化物が用いられ、過酸化物の使用量は原料に対し1ないし10当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、水、酢酸等が挙げられる。反応温度は通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

N-オキシドを利用することにより、近傍の炭素原子をシアノ化する方法は、例えばJ. Org. Chem. 1983, 48, 1375等に示されるように、シアノ化剤を直接作用するかまたは酸クロリドの存在下でシアノ化剤を作用することで達成される。直接シアノ化を行う試薬として青酸ナトリウム、青酸カリウム、トリメチルシリルシアニド、ジエチルシアノホスフェート等が挙げられ、反応系内にトリエチルアミンや1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデー7-セン、等の塩基を共存させても良い。上記のシアノ化剤と反応に酸クロリド共存

させ実施することも可能で、これらとして塩化ベンゾイル、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド等が挙げられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチル硫酸等の極性溶媒が用いられる。シアノ化剤、塩基、酸クロリドの使用量は原料に対して1ないし10当量である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

N-オキシドを利用することにより、近傍の炭素原子をハロゲン化する試薬としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化ベンゾイル、塩化p-トルエンスルホニル、クロロ蟻酸エチル、塩化トリフルオロメタンスルホニル、塩化チオニル等が挙げられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶液中または無溶媒でも行うことができ、使用量は原料に対して1ないし溶媒量である。酸に不安定な基質の場合には、反応系内にトリエチルアミンなどの塩基を共存させることもできる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

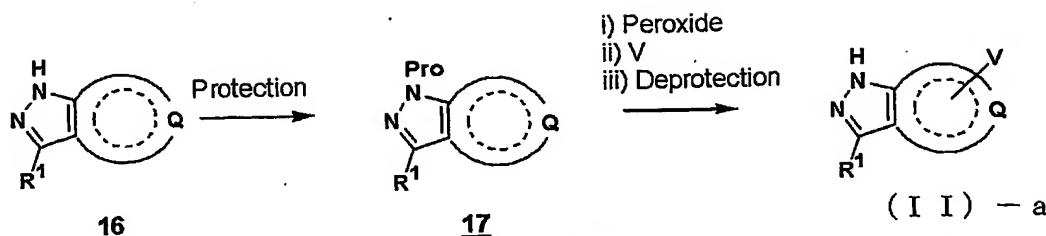
N-オキシドの隣接する炭素原子をアシリオキシ化する試薬としては、通常カルボン酸無水物が用いられる。使用量は原料に対して1ないし溶媒量である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

N-オキシドの隣接する炭素原子のアルコキシ化は、アルコール中で塩基の存在下クロロ蟻酸エチル、塩化p-トルエンスルホニル等を作用させることにより達成される。使用量は原料に対して1ないし10当量である。塩基としては、金属アルコキシド、トリエチルアミン等が用いられ、使用量は原料に対して1ないし2当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、通常導入したいアルコキシ基に相当するアルコール溶媒中で行うのが一般的である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0065】

製造方法6

【化37】



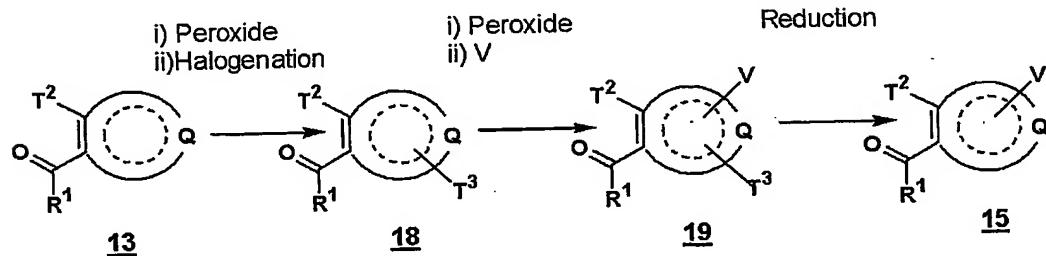
製造方法5と同様な手法を用いた官能基導入を、含窒縮合ピラゾール化合物16についても汎用することができる。即ち、化合物16のピラゾール環を保護し、化合物17に対して過酸化物を作用することにより、任意の窒素原子Qを酸化してN-オキシドに導いた後、N-オキシドに対して種々の試薬を作用させることにより、配向性の優先する近傍の炭素原子上に置換基を導入し、脱保護することで化合物(II)-aを製造することができる。

含窒縮合ピラゾール環の保護および脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。なお、ピラゾール環の保護および脱保護の工程は、製造方法から除くこともできるが、収率や汎用性などを勘案して工程中に加えた方が好ましい。

【0066】

製造方法7

【化38】



製造方法5におけるN-オキシドと種々の試薬との反応において、反応試剤の配向性により直接的に望ましい位置の炭素原子にハロゲンを除く官能基を導入することが困難な場合は、製造方法7の如く間接的に置換基を望ましい位置に導入することができる。即ち、製造方法5の変法として、一旦N-オキシドをハロゲン化することにより配向性の優先する位置の炭素原子がハロゲンで置換された化合物18を得て、再び製造方法5と同様な手法を用いて望ましい位置に官能基導入された化合物19を得た後、還元により脱ハロゲン化し、目的とする中間体15を得た。

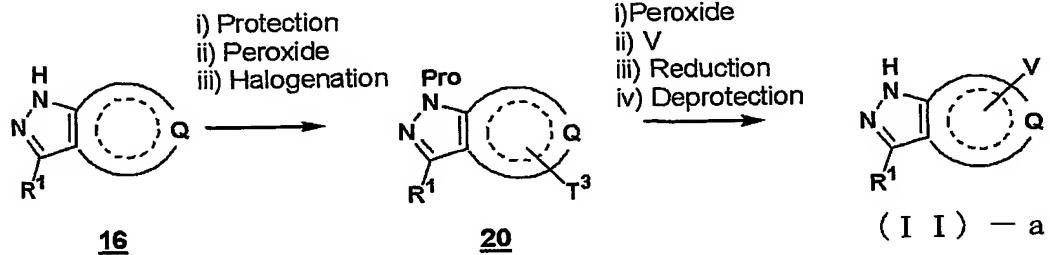
を得ることで達成される。化合物 15 を製造方法 1 に従い、ヒドラジンで環化することにより化合物 (II) を得ることができる。ハロゲン T₃ としては脱離容易な塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、市販可能な試薬としてオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等の利用できる塩素、臭素が好ましい。

化合物19で導入したハロゲン基を還元して化合物15へと導く方法としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒にした水素添加や、亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の条件が用いられる。その他ヒドラジンとパラジウム炭素等の条件も知られている。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で5%～20%である。水素の圧力は、通常常压ないし5気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。接触還元においては塩基を共存させ、より緩和に反応を行うことができ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の溶媒としては、氷酢酸中で行うか含酢酸等が用いられ、金属の使用量は、原料に対し3から10当量である。反応温度は通常溶媒の還流温度である。

[0067]

製造方法 8

【化39】



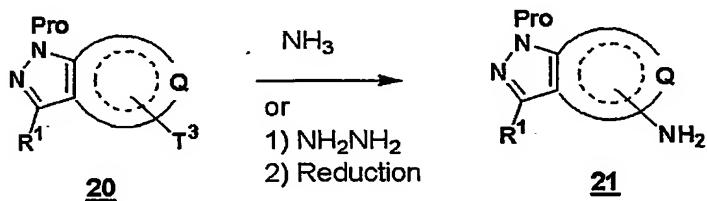
製造方法7と同様に、N-オキシドに作用する反応試剤の配向性により、直接望ましい位置にある炭素原子に官能基を導入することが困難な場合は、製造方法7

と同様な手法を、含窒縮合ピラゾール化合物についても汎用することができる。即ち、化合物16のピラゾールの1位を保護し、過酸化物で酸化してN-オキシドに導いた後、ハロゲン化して配向性の優先する化合物20を製造することができる。次いで化合物20を、再び過酸化物で処理し、適当な試薬を作用させることにより望ましい位置の炭素原子に置換基を導入し、順次脱ハロゲン、脱保護することで化合物(II)-aを製造することができる。化合物16の保護および脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

【0068】

製造方法9

【化40】



製造方法8等のように、N-オキシドにオキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を作用させることにより導入されたハロゲン原子の置換位置が、環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、アミン類を作用させることにより、ハロゲン原子を容易に置換してアニリン21を得ることができる。アニリン21は一級、二級、三級アミンのいずれであっても特に限定されないが、好ましくは一級アミンに変換することができる。一級アミンを導入する方法としては、種々の方法が可能であるが、例えばイミノクロリドをヒドラジンと作用し繰り返して接触還元によりアミンを導く方法、液体アンモニアや濃アンモニア水を用いてアミンを導入する方法、またはフタルイミドカリウムを作用させた後ヒドラジン等で加水分解しアミンを導入する方法等が挙げられる。上述の反応を利用し、ハライド20をアニリン21へと変換することができる。

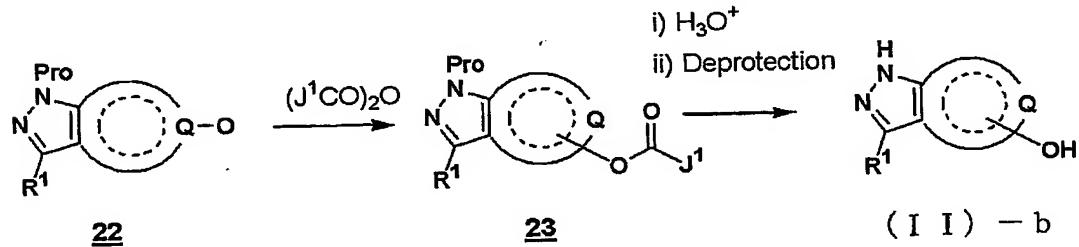
ヒドラジンとの反応は、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等種々の溶媒があげられる。ヒドラジンの使用量は通常1ないし溶媒量で、反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。接触還元の方法は、一般にラネーニッケルがよく用

いられる。反応溶媒は含水のアルコール溶媒等が挙げられる。アンモニアを用いたアミノ化は、大過剰のアンモニアを作用することで容易に達成できる。メタノールなどのアルコール溶媒や水で希釈して反応に供することもできるが、直接液体アンモニアを作用させてもよく、場合によっては封管中で行うこともできる。反応温度は通常-78℃から溶媒の還流温度である。フタルイミドカリウムの使用量は通常1ないし2当量で、反応溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ピリジン、テトラヒドロフランやジオキサン等またはメタノールやエタノール等のアルコールが挙げられる。反応系中に塩基を共存させてもよく、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。導入したフタロイル基の脱保護は、一般に強塩基または還元条件において実施可能であるが、これらとして例えばヒドラジン、硫化ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましくはヒドラジンをエタノール中、室温で作用させることにより達成することができ、使用量は原料に対し1ないし溶媒量である。

【0069】

製造方法10

【化41】



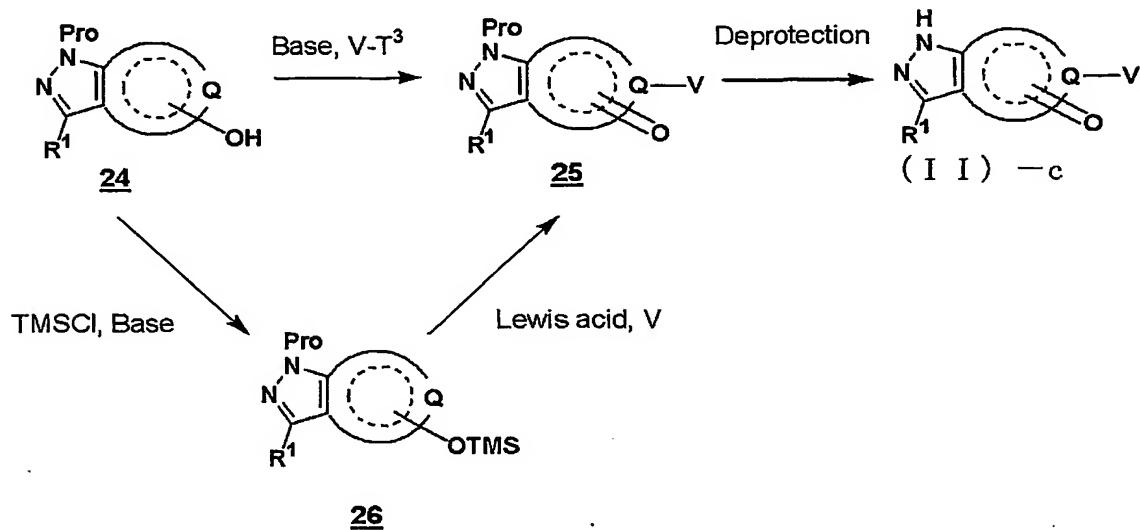
製造方法6等で製造されるN-オキシド22は、製造方法5で例示した如く、N-オキシドに酸無水物を作成させ、アシルオキシ化を行うことにより化合物23へ導くことができる。導入されたアシルオキシ基の置換位置が環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、容易に加水分解されることによりピリドン化合物(II)-bへと導くことができる。加水分解試薬としては塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、アルカリでは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

、炭酸カリウム等が挙げられ、水溶液または含水アルコール溶媒等で容易に達成される。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0070】

製造方法11

【化42】



製造方法10等により、導入された水酸基の置換位置が環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、化合物24に塩基の存在下で種々のハロゲン化物を作用させることにより、窒素原子に置換基が導入され、化合物25を得ることができる。使用する塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、使用量は通常1ないし2当量である。使用するハロゲン化物は特に限定されないが、臭化物、ヨウ化物が好ましく、使用量は原料に対して通常1ないし3当量である。ハロゲン化物としては脂肪族、芳香族いずれにおいても可能であり、適当な官能基を有していてもよい。芳香族ハロゲン化物の場合は、特にヨウ化物が好ましく、塩基の存在下ヨウ化銅などの金属触媒を加えることにより好結果が得られる。金属触媒の使用量は通常触媒量ないし1当量である。反応性の高いハロゲン化アラルキルやハロゲン化アリル等においては、塩基の代りにヨウ化ナトリウムなどの塩を共存させることで達成される。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-

ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

また、化合物24は塩基の存在下トリメチルシリルクロリド等のシリル化剤を作用することにより、水酸基がシリル化された化合物26が得られる。使用される塩基としては特に限定されないが、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられ、使用量は1ないし2当量である。シリル化剤としては、トリメチルシリルクロリドやトリメチルシリルトリフルオロアセテート、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等が挙げられ、使用量は1ないし2当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、-78℃ないし溶媒の還流温度である。

トリメチルシリル基等を導入することにより、化合物26を求核剤として作用させることも可能である。これにより化合物26は、ルイス酸存在下で種々の試薬Vと求核的に反応し、対応する付加物25を形成する。このような性質を有する化合物26と作用する試薬としては、特に限定されないが、エポキシド、アルデヒド、ケトン、共役エノン等のマイケル受容体等が挙げられ、使用量は原料に対して1ないし2当量である。ルイス酸としては、特に限定されないが、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、等が用いられ、使用量は1ないし2当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、-78℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物25において保護基の脱保護は製造方法3などの方法に準じ、対応する(II)-cが得られる。

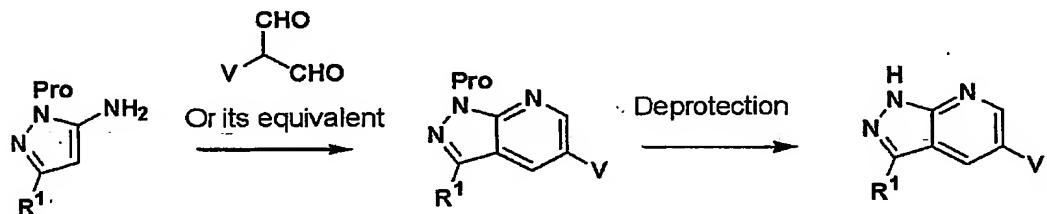
【0071】

一般式（I）または（II）に含まれる化合物の中には、前述に例示した製造工程を利用した製造方法以外にも、形成する縮合ピラゾール環に応じた固有の製造方法をとることにより、容易に製造できる化合物群が含まれる。以下に特定の複素環合成に対して有用な製造方法を、製造方法12から製造方法18に例示する。これらの化合物群の合成に関しては、勿論前述の製造方法を利用しても製造可能であり、また製造方法は以下の方法のみに限定されるものではないことは言うまでもない。

【0072】

製造方法12

【化43】



一般式（II）中Q1～Q4において、Q4のみが $-N=$ である1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン類は、例えば製造方法12のように合成することができる。一般に5-アミノ-1H-ピラゾール類27は、公知の方法（Synthesis 1987, 1124）に従い、マロナルデヒドまたはその等価体を作用させることにより1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン環28を形成することができる。この縮合反応において、マロナルデヒドまたはその等価体に適当な官能基を有していれば、縮合により直接含窒ピラゾール環5一位に置換基を導入することも可能である。マロナルデヒドの等価体として、特に限定はされないが、適当に官能基を有する試薬として、好ましくは2-シアノ-3, 3-ジメトキシ-1-プロペノレート ナトリウムが挙げられ、これにより5位にニトリル基が導入された1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン環28が合成できる。同様に2-ニトロマロナルデヒド ナトリウムを用いることにより5位にニトロ基が導入された1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン環28も製造できる。縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタ

ノール等のアルコール系溶媒、水等が用いられ、これらにアルカリを中和する酸を共存させるか、または酸性溶媒中で行うことができ、反応溶媒として例えば酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。マロナルデヒドまたはその等価体の使用量は、通常原料に対し1ないし3当量用いられ、反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

化合物28を脱保護することにより化合物29を製造することができる。保護基としては反応に影響を及ぼすものでなければ特に限定されないが、例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、tert-ブロトキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられる。

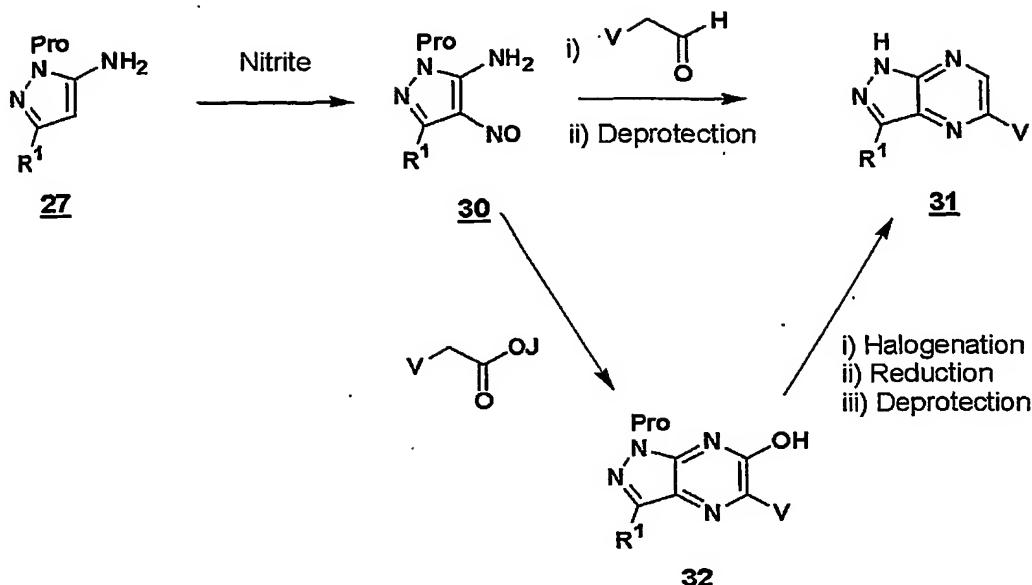
ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、tert-ブロトキシカルボニル基、トリチル基の脱保護は製造方法3に準じて行うことができる。

ベンジル基の脱保護は、接触還元等のように活性水素を利用する方法の他、ルイス酸を作用させる方法、酸化的に加水分解する方法等が挙げられる。特殊な例としては、ピリジン塩酸塩中で加熱することにより脱保護できることも知られている。接触還元等の触媒としては製造方法7の如く、パラジウム-炭素や酸化白金などが用いられるが、水素化ナトリウムなどを活性水素種として用いる例もある。ルイス酸としては、好ましくは塩化アルミニウムなどを用い、使用量は1ないし10当量である。反応溶媒としては、特に反応に関与しない溶媒であれば限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン等が挙げられる。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。酸化的な脱保護の目的で用いられる試薬としては、各種クロム酸、過マンガン酸、セリウムアンモニウムサルフェート、二酸化セレン等が挙げられ、各種クロム酸、過マンガン酸は一般に酸性溶媒中で作用させことにより達成される。反応溶媒は例えば硫酸、酢酸、塩酸、水、アセトニトリル、アセトン等を単独で使用するか、若しくは相関移動触媒を共存させることによりジクロロメタンなどの有機溶媒と酸化剤を含む酸性溶液を二層系とした反応系で実施される。酸化剤は原料に対し1ないし5当量用い、反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0073】

製造方法13

【化44】



一般式 (II) 中 Q 1 ~ Q 4 において、Q 1 および Q 4 が $-\text{N}=$ である 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン類は、例えば製造方法 10 のように合成することができる。製造方法 9 で示される 5-アミノ-1 H-ピラゾール類 27 をニトロソ化して化合物 30 を導いた後、公知の方法 (J. Chem. Technol. Biotechnol. 1990, 49 (4), 311-320 等) に従い、 α 位が置換されたカルボニル化合物を縮合させて 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン環 31 を形成することができる。適当な置換基を有する試薬として、特に限定されないが好ましくはシアノ酢酸エステルやシアノアセトアルデヒド等が挙げられる。シアノ酢酸エステルを用いた場合は、縮合において化合物 32 のようにヒドロキシル基が形成されるが、ハロゲン化し還元することにより除去することが可能である。

ニトロソ化の方法は、一般に酸性溶媒中基質に対して亜硝酸エステルや亜硝酸塩を作用させることで達成される。反応溶媒としては、希塩酸等の強酸が用いられ、エタノールなどのアルコールとの混合溶媒とすることも可能である。使用する亜硝酸塩または亜硝酸エステルとしては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸イソアミル等が挙げられ、使用量は原料に対し 1 ないし 3 当量である。反応温度は通常 0 ℃ 付近である。縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等

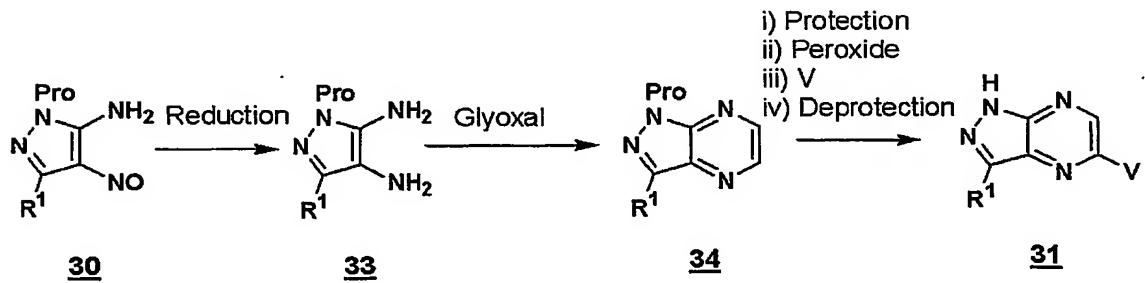
が用いられ、塩基を共存させることにより達成される。使用する塩基としては、例えば金属アルコキシド、酢酸ナトリウムが挙げられ、使用量は原料に対し1ないし3当量である。この他の反応溶媒としては、単独でピリジン、トリエチルアミン、ピコリン等の塩基性溶媒中で実施することも可能である。シアノ酢酸エステルやシアノアセトアルデヒド等の結合に供する試薬の使用量は、通常1ないし3当量であり、反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

化合物32のハロゲン化試薬としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン、ジクロロフェニルホスフィン等が挙げられる。使用量は原料に対し通常1ないし5当量で、反応溶媒はベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒や、N,N-ジメチルホルムアミド等が用いられるが、例えばオキシ塩化リン等は無溶媒で用いることもできる。反応温度は、通常室温から溶媒の還流温度である。次に製造方法7等に準じて、ハロゲン基を還元することにより、化合物31を得ることができる。

[0074]

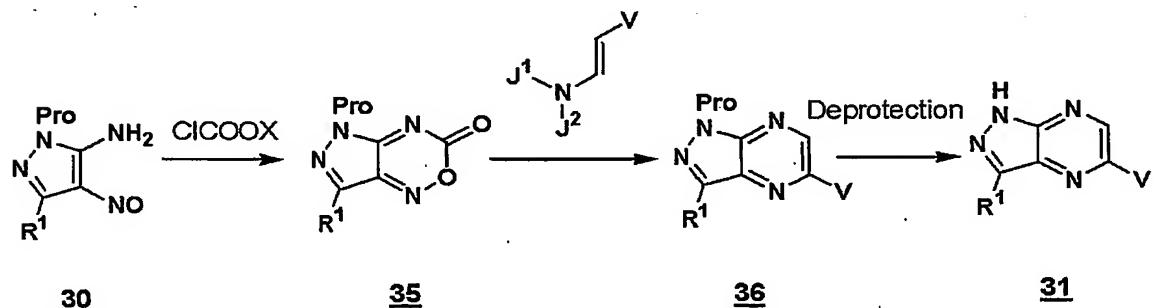
製造方法 14

【化 4 5】



1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン環化合物31は、製造方法13以外にも
製造方法14によっても製造することができる。即ち、公知の方法 (Farma
c o. E d. S c i. 1982, 37, 116等) にしたがい、製造方法13で
示されるニトロソ化合物30を還元して、ジアミン33とした後、ピラゾロピラ
ジン環5位に選択的に置換基を導入することを勘案し、好ましくはグリオキサー
ル等価体を作用させることにより、化合物34を得ることができる。化合物34
に対する置換基の導入は、製造方法6に準じた方法で達成することができる。ニ
トロソ基を還元する方法としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム

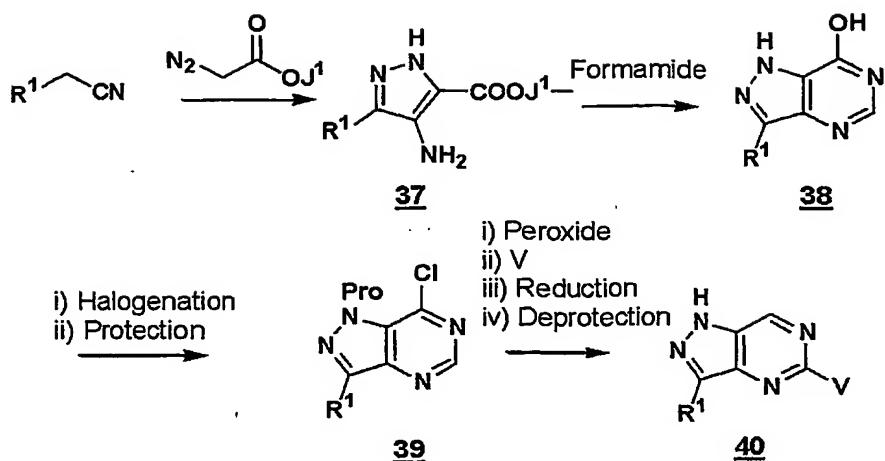
一炭素、酸化白金、ラネニッケル等を触媒にした水素添加や、亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の条件が用いられる。その他ヒドラジンとパラジウム炭素等の条件も知られている。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で5%～20%である。水素の圧力は、通常常圧ないし5気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

【0075】製造方法15【化46】

1-H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン環化合物31は、公知の方法 (J. Org. Chem. 1993, 58 (22), 6155-6157) の如く、製造方法15によっても製造できる。化合物30をクロロ蟻酸エステル等で処理することにより環化体35とした後、各種エナミンを作用させることにより、選択的に5-に置換基が導入されたピラゾロピラジン環36を得ることができる。化合物36を製造方法3等に準じて脱保護することにより、化合物31が得られる。

【0076】製造方法16

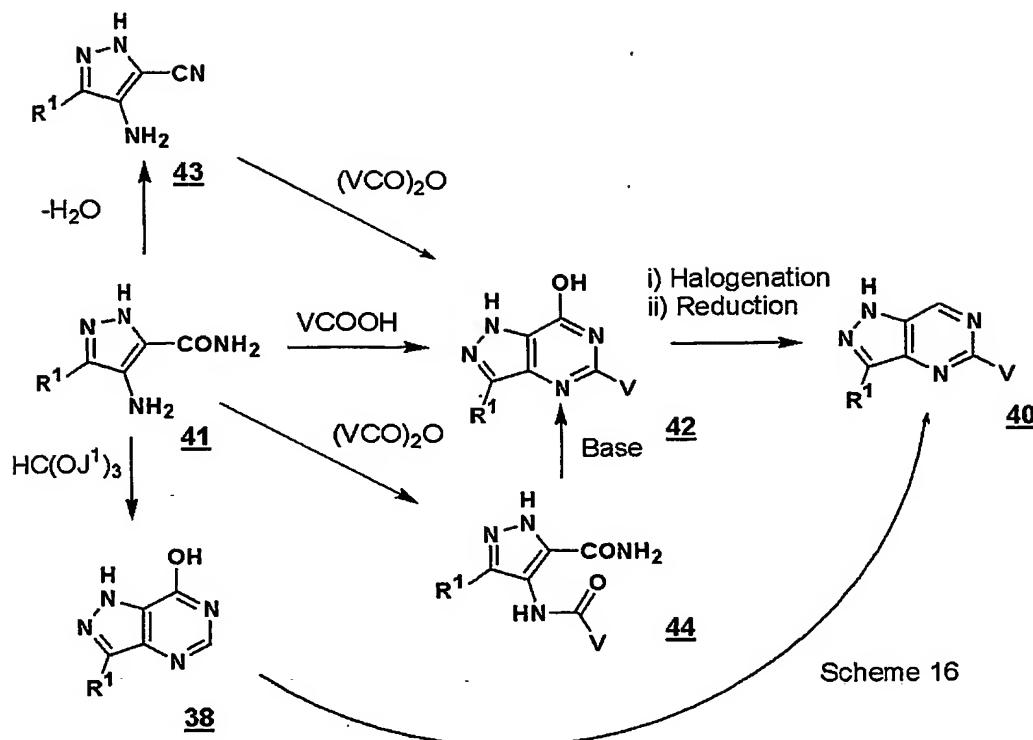
【化47】



1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン環40は種々の閉環反応により合成が可能であるが、好ましくは例えば製造方法16により合成することができる。即ち、公知の方法 (Farmaco, Ed. Sci 1984, 39 (7), 618) で得られる4-アミノ-1H-ピラゾール-2-イルカルボン酸エステル37を原料として、公知の方法 (Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 1228) でホルムアミドを作用させ、1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オール38を得た後、前述の製造方法13に準じた方法で、アルコールを除去し、5位に置換基を導入することができる。即ち、化合物38を製造方法13に準じてハロゲン化し、続いて製造方法3に準じてピラゾールを保護して化合物39を製造した後、製造方法6等に準ずる方法で5位に置換基を導入し、還元により脱ハロゲン化、脱保護を行うことにより目的物40を製造することができる。ホルムアミドとの縮合反応は、溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒があげられる。ホルムアミドの使用量は原料に対し1ないし溶媒量で、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。

【0077】製造方法17

【化48】



その他の 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン環化合物 40 の構築法として、製造方法 17 のように種々のピラゾール類縁体を出発原料として選択することができる。製造方法 16 に記載した 4-アミノ-1H-ピラゾール-2-イルカルボン酸エステル 37 に類縁の化合物として、好ましくは例えば公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 17 (10), 1983-1986) により合成される化合物 41 等が挙げられる。

化合物 41 は、製造方法 17 に示す如く、種々の環化反応により環を構築するための有用な中間体である。例えば化合物 41 は公知の方法 (Pharmazie, 1996, 51 (12), 983-984) を用いて、蟻酸またはオルト蟻酸アルキルを作用させ縮合することにより 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オール誘導体 42 または化合物 38 を得ることができる。さらに、化合物 38 は前述の製造方法 16 に従い、ハロゲン化、保護、過酸処理、N-オキシドに対する種々の試薬を作用し、還元、脱保護を順次行うことにより、好ましくは 5 位に官能基が導入された化合物 40 を製造することができる。

公知の方法 (J. Med. Chem. 1988, 31, 454) に従い、化合物

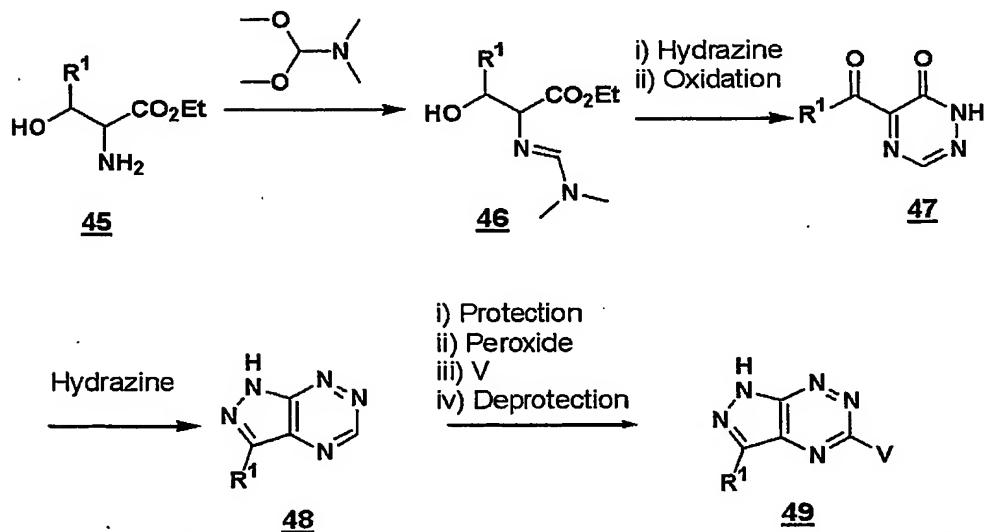
41を容易に脱水して得られる化合物43に対して適当なカルボン酸無水物と縮合することにより、5位に官能基を導入することも可能である。

同様に、化合物41は種々のカルボン酸誘導体と縮合し、環化体42を製造することができる。41に対して作用する縮合剤としては、好ましくは酸クロリドや酸無水物が挙げられる。用いる試薬によっては、中間体44を経て段階的に環化が達成される。これらの縮合環の形成反応に関して、例えば公知の方法として(Heterocycles. 2000, 53 (12), 2643-2652)等に詳述される。縮合により5位が置換された1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オール42を、製造方法13に準じてハロゲン化し、還元することにより得ることができる。

【0078】

製造方法18

【化49】



1H-ピラゾロ[4,3-e][1,2,4]トリアジン環化合物49の構築は、例えばセリン誘導体45を原料とすることにより容易に合成することができる。化合物45のアミノ基を定法に従って、ジメチルアミノメチリデン化して化合物46の如くホルミル等価体を導入し、公知の方法(J. H e t. C h e m. 1985, 22 (2), 409)に基づき、化合物46をヒドラジンで処理することにより6-ヒドロキシトリアジン環が構築できる。続いて、化合物を製造方法1等の方法を用いて酸化して化合物47を製造し、公知の方法(Pharmaz

i.e., 1984, 39 (7), 504) に従い、再びヒドラジンで処理することにより、1H-ピラゾロ[4, 3-e] [1, 2, 4]トリアジン環化合物48が構築できる。続いて製造方法6等で示した方法を用いて側鎖部分を導入し、化合物49を製造することができる。

【0079】

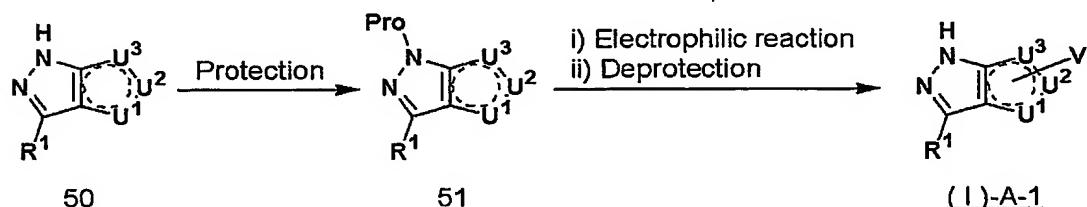
以下に、側鎖部分の製造方法を含めた一般式(I)-Aで表される化合物の具体的な製造方法を示すが、製造方法はこれらに限定されるものではない。一般式(I)-Aは一般式(I)のうちC_yが5員芳香族複素環であるものを示す。式中、U¹～U³はそれぞれ独立して-O-, -NV¹-, -SV-, -CV=, -N=または-CO-を意味するものであって、U¹～U³のうち少なくとも一つは-O-, -NV¹-, -SV-, -N=を意味し、Uは-OH、-NH₂、-SHを意味する。

【0080】

製造方法19～21は4位のU¹がヘテロ原子の場合について説明する。

製造方法19

【化50】



一般式(I)-Aにおいて、U¹がヘテロ原子、U²またはU³のうち少なくとも一つが-CH=である場合、化合物50の1位を保護した化合物51に対して、その配向性を利用した求電子置換反応により種々の官能基をU²またはU³に相当する位置に導入し、脱保護することで化合物(I)-A-1を製造することができる。求電子置換反応により導入できる官能基としては、例えばハロゲン基、スルホン基、ニトロ基、アシル基等が挙げられる。

ハロゲン化は製造方法3に準じて行うことができる。

スルホン化する方法としては、硫酸のようにプロトン存在下での反応、ピリジンサルファトリオキシドのようにプロトンが存在しない条件などが用いられる。

スルホン化剤の使用量は、原料に対して1.05ないし1.2等量である。反応は無溶媒で行なえる場合もあるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

ニトロ化する方法としては、濃硝酸、発煙硝酸、硝酸と硫酸の混酸、硝酸ナトリウムあるいは硝酸カリウムと硫酸の混合物、硝酸アセチル、硝酸トリフルオロアセチル、ニトロニウムトリフルオロメタンスルホナートやニトロニウムテトラフルオロボラートなどのニトロニウム塩等が用いられる。ニトロ化試薬の使用量は、原料に対して1.05ないし溶媒量である。反応は無溶媒で行える場合もあるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類、ヘキサン、ペンタン等の炭化水素類、ニトロニウム塩を用いる場合には、スルホランあるいはアセトにトリルを用いることができる。反応温度は通常-20℃ないし溶媒の還流温度である。

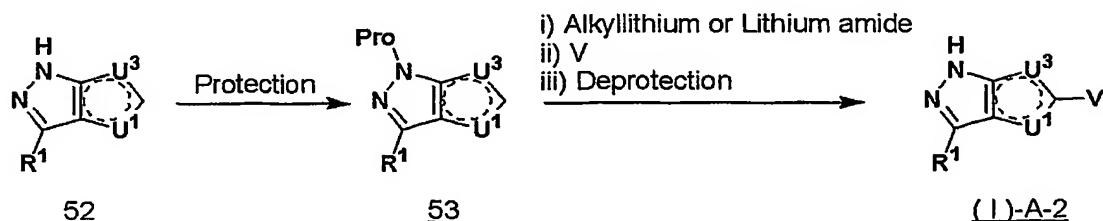
アシル化する方法としては、Friedel-Crafts反応を用いるのが望ましい。

U1がNH基の場合は1位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最終工程で脱保護してもよい。1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

【0081】

製造方法20

【化51】



U2に相当する位置への置換基を導入した(I)-A-2は、U2が-CH=である化合物52のピラゾール1位を保護し化合物53を得た後、アルキルリチウ

ムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、製造方法5に準じて置換基Vを導入した後、脱保護することにより製造することができる。この反応により導入できる官能基としては、例えばハロゲン基、ホルミル基、アシル基、アジド基、アミノ基等が挙げられる。

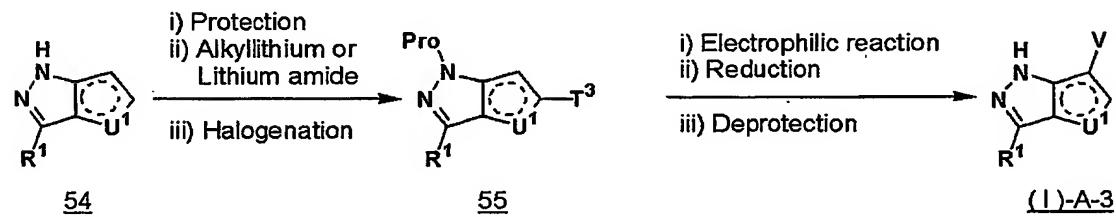
(I) -A-2は以下のように製造される。化合物53を製造方法1に準じて金属アリールへと変換した後、種々の試薬と作用し、脱保護することにより製造することができる。種々の試薬として、例えば以下のものが挙げられる。ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、N-ヨードコハク酸イミド、臭素、N-ブロモコハク酸イミド等があげられる。ホルミル化剤としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。アジド化剤としては、アジドメチルトリメチルシラン、トルエンスルホニルアジド等があげられる。

ピラゾール環1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。また、化合物53を金属アリールへと変換する手法は、製造方法1に準じる。

【0082】

製造方法2.1

【化52】



製造方法1.9において、U²およびU³が—CH=で、U³への配向性を利用した求電子置換反応で選択的に置換基を導入するのが困難である場合、製造方法2.0と同様に化合物54のピラゾール1位を保護し、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、ハロゲン化剤と反応させることでU²がハロゲン化された化合物55とした後、求電子置換反応でU³に置換基を導入し、順次還元、脱保護することで化合物(I)-A-3を製造することができる。

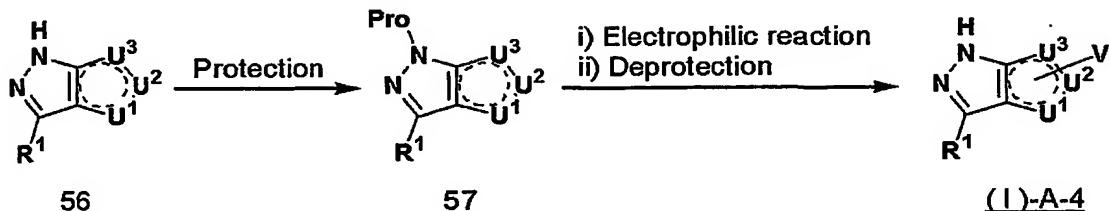
1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

【0083】

製造方法22～23は5-U²がヘテロ原子の場合について説明する。

製造方法22

【化53】

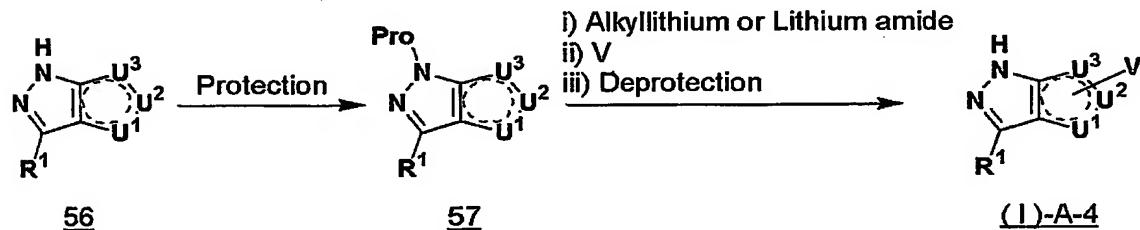


U²がヘテロ原子、U¹またはU³のうち少なくとも一つが-C H=である場合、化合物56の1位を保護した化合物57に対して、製造方法19に準じた手法により、U¹あるいはU³に置換基を導入した化合物(I)-A-4を製造することができる。

【0084】

製造方法23

【化54】



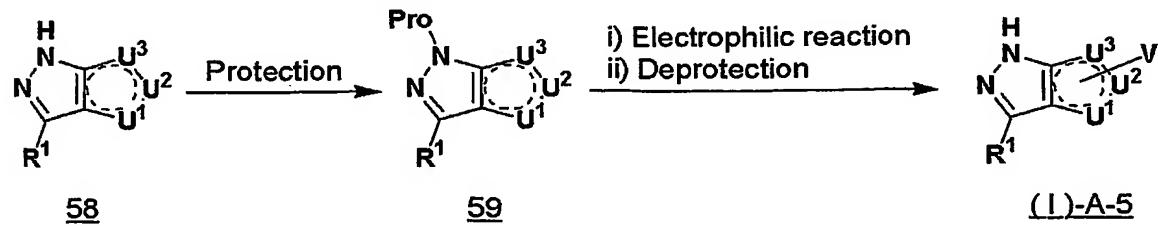
化合物(I)-A-4は製造方法20に準じた手法によっても製造することができる。

【0085】

製造方法24～26は6位のU³がヘテロ原子の場合について説明する。

製造方法24

【化55】



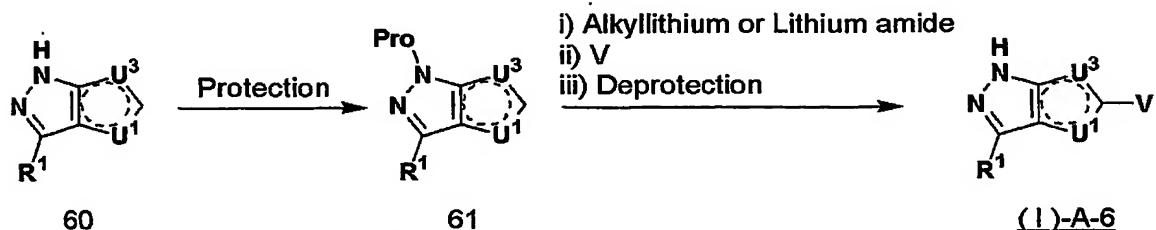
U³がヘテロ原子、U¹またはU²のうち少なくとも一つが-C H=である場合

、製造方法19に準じた手法により、U¹あるいはU²に置換基を導入した化合物（I）-A-5を製造することができる。

[0086]

製造方法 25

【化 5 6】

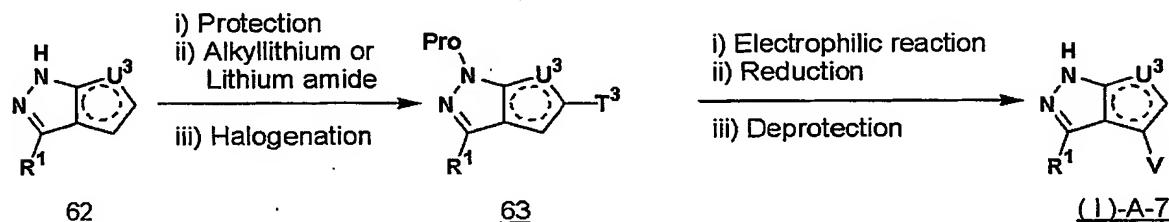


U^2 に相当する位置への置換基を導入した化合物 (I) - A - 6 は製造方法 20 に準じた手法により製造することができる。

[0087]

製造方法 2-6

【化 5 7】

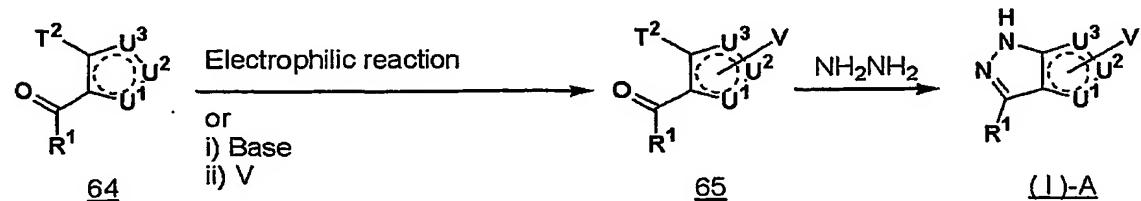


製造方法23で、U¹およびU²が-C≡H-で、U¹への配向性を利用した求電子置換反応で選択的に置換基を導入するのが困難である場合、製造方法24と同様に化合物62のピラゾール1位を保護し、製造方法21に準じた手法により化合物(I)-A-7を製造することができる。

[0088]

製造方法 27

【化 5 8】



製造方法19～25と同様な手法を、ピラゾール環の閉環前にも汎用することができる。即ち、化合物64に置換基Vを導入した後、ヒドラジン一水和物でピラゾール環を閉環させることで化合物(I)-Aを製造することができる。ヒドラジン一水和物で環化反応は、製造方法1に準じて行うことができる。

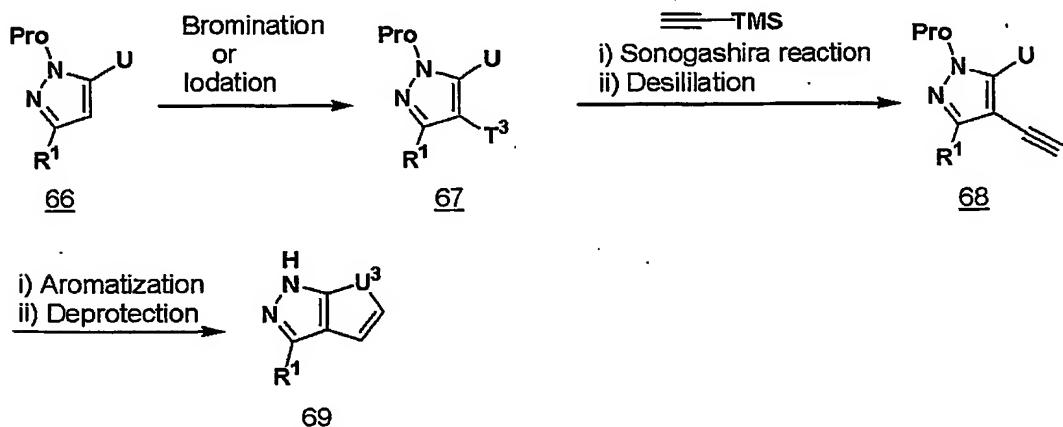
【0089】

一般式(I)-Aに含まれる化合物の中には、前述に例示した製造工程を利用した製造方法以外にも、形成する縮合ピラゾール環に応じた固有の製造方法をとることにより、容易に製造できるものがある。以下に特定の複素環合成に対して有用な製造方法を、製造方法28から製造方法30に例示する。これらの合成に関しては、勿論前述の製造方法によっても製造可能であり、また製造方法は以下の方法のみに限定されるものではない。

【0090】

製造方法28

【化59】



化合物69は公知の方法（U=水酸基：例えばJ. Org. Chem. 1992, 57, 5680-5686.、U=チオール基：例えばJ. Heterocycle. Chem. 1990, 27, 567.、U=アミノ基：例えばSynthesis 1987, 1124.）により容易に合成できる化合物66のピラゾール4位をヨウ素化あるいは臭素化して化合物67とし、トリメチルシリルアセチレンをSonogashiraカップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行い得た化合物68を芳香環化させた後、脱保

護をすることで製造できる。

化合物66の4位のハロゲン化において、置換されるハロゲン原子としてヨウ素または臭素が好ましい。化合物66を、製造方法1に準じてハロゲン化し、化合物67を製造することができる。

Sonogashiraカップリングに用いるトリメチルシリルアセチレンは、市販されているものを購入した。トリメチルシリルアセチレンの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム(II)、ジクロロビストリフェニルホスфинパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約0.1%モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし2倍量の添加剤、例えばヨウ化銅(I)、トリフェニルホスфин等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用的溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

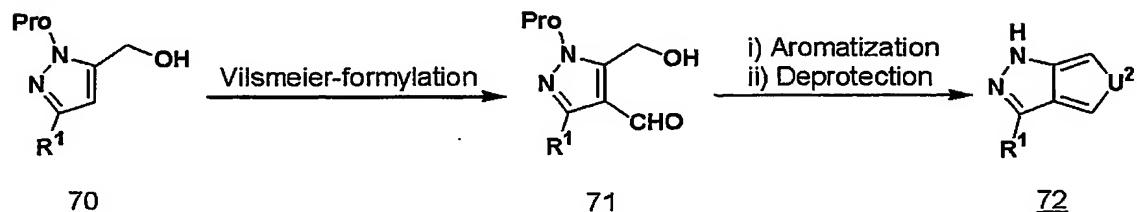
脱トリメチルシリル化はフッ素アニオンあるいは酸で容易に達成できる。フッ素アニオンとしてはフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウム等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が上げられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の還流温度である。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が上げられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。芳香環化はSonogashiraカップリングと同条件で達成できる。

Uが窒素原子の場合は1位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最後に脱保護してもよい。ピラゾール1位およびUの保護、脱保護は、製造方法1に準じた方法で達成される。

[0091]

製造方法 29

【化 6 0】



化合物 72 は文献既知（例えば J. Heterocycle. Chem. 1982, 19, 117.）の手法により容易に合成できる化合物 70 のピラゾール 4 位を Vilsmeier 反応でホルミル化して化合物 71 とし、芳香環化した後、脱保護することで製造できる。

Vilsmeier 反応はオキシ塩化リンとホルムアミドによるメチレンイミニウム化合物で達成されるが、ホルムアミドとしては N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。オキシ塩化リンの使用量としては、原料に対して 1ないし 2当量、N, N-ジメチルホルムアミドの使用量としては、原料に対して 1ないし 溶媒量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、無溶媒あるいはホルムアミドとして用いた N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は、通常は 0 ℃ないし 溶媒の還流温度である。

芳香環化の手法としては文献既知の手法を用いることができる。ヘテロ原子の種類によって異なるが、例えばフラン環の場合は三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体などのルイス酸（例えばSynth. Commun. 1999, 29, 729-747.）、トリフルオロ酢酸やp-トルエンスルホン酸といったプロトン酸（例えばJ. Org. Chem. 1998, 63, 2909-2917.）等を用いることができる。チオフェン環の場合はLawesson試薬によって水酸基をチオール基に変換する方法（例えばJ. Org. Chem. 1998, 63, 2909-2917.）、水酸基を臭素

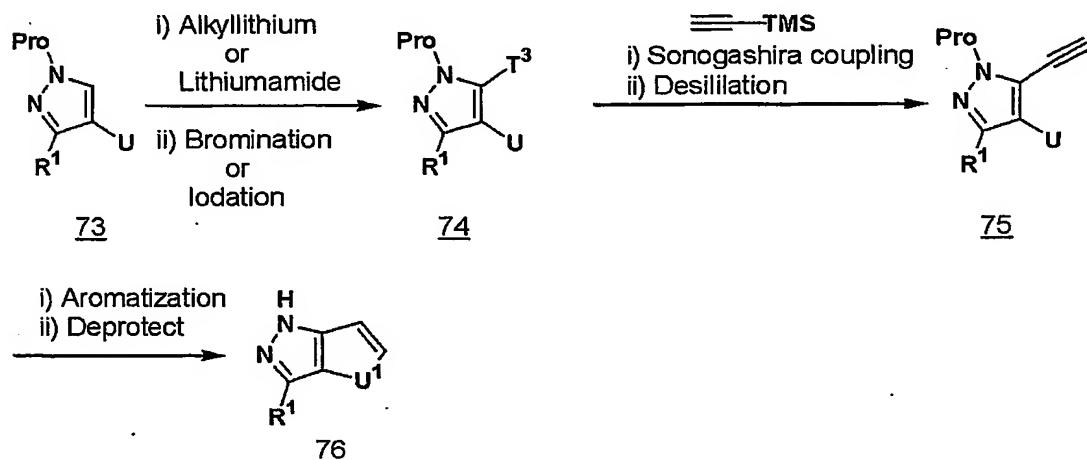
化した後、閉環する方法（例えばJ. Heterocycle. Chem. 1998, 35, 71-75.）等を用いることができる。水酸基の臭素化は三臭化リン、48%臭化水素酸等で行なうことができる。ピロール環の場合は水酸基をアルデヒドに酸化し、ジアルデヒドとしてから閉環する方法（例えばTetrahedron, 1979, 35, 1433.）、ホルミル基を還元して得られるジオールをジ臭素化体として閉環する方法（例えばSynthesis, 1975, 252.）等を用いることができる。水酸基のアルデヒドへの酸化は二酸化マンガン等で行なうことができる。ホルミル基のアルコールへの還元は水素化ホウ素ナトリウム等で、ジオールのジ臭素化は三臭化リン、48%臭化水素酸等で行なうことができる。

ピラゾール1位の保護、脱保護は、製造方法1に準じた方法で達成される。

【0092】

製造方法30

【化61】



化合物76は公知の方法（U=水酸基：例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans., 1985, 81.、U=アミノ基：例えばJ. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2978.）により容易に合成できる化合物73を原料とすることにより製造できる。即ち、化合物73のピラゾール5（または3）位を、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、ヨウ素化あるいは臭素化して化合物74とし、トリメチルシリルアセチレンをSonogashiraカップリングさせた後、脱トリ

メチルシリル化を行い、得た化合物75を芳香環化させた後、脱保護をすることで製造できる。Uがチオール基の場合には、例えば公知の方法(Org. Syn. n th. 1955, III, 809.)等を用いて、アミノ基を亜硝酸ナトリウム等でジアゾニウム化した後、ジチオ炭酸O-エチルカリウム等で処理することにより製造できる。または、例えば公知の方法(J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 41.)等を利用して、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド等でピラゾールの4位をハロゲン化した後、チオール基を導入することでも製造できる。

化合物73の金属アリールへの変換およびそれに続くヨウ素化あるいは臭素化は製造方法1に準じ、化合物74から化合物75への変換、即ち、Sonogashiraカップリングおよびそれに続く脱トリメチルシリル化の工程は、製造方法28に準ずる。また、ピラゾール1位の保護、脱保護は、製造方法1に準じた方法で達成される。

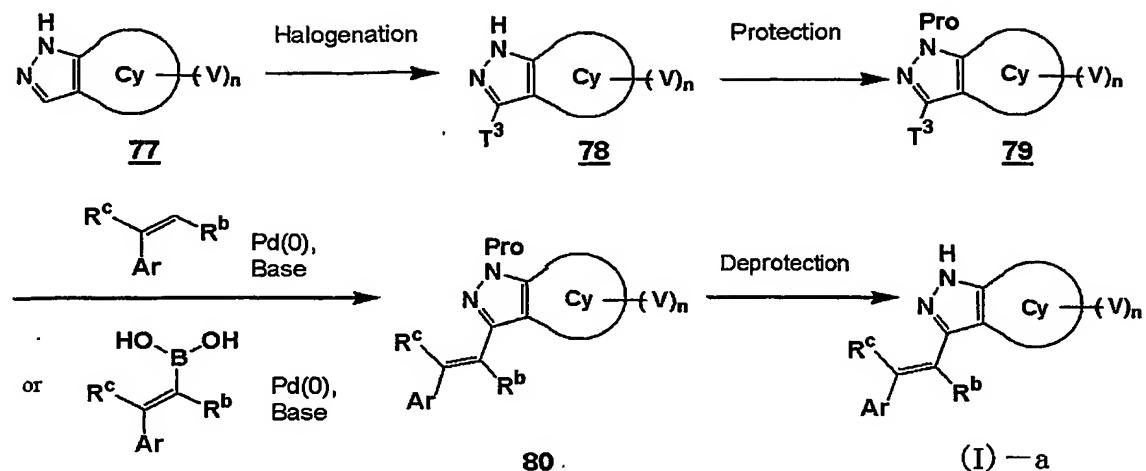
【0093】

以下の製造方法31から製造方法38に例示される一般的合成法は、前記一般式(I)中R¹が式-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Arと同意義である。例示する製造方法は、R¹部分の変換を中心に詳述したものであって、例示する製造方法のみに限定されるものではない。したがって、例えば任意の反応経路においてVの導入や変換を行う工程が適当に存在していてもよく、ピラゾール環が任意の製造工程において保護されていても、工程になんら支障はない。

【0094】

製造方法31

【化62】



前記一般式 (I) 中、 ($h = j = 0$, $k = 1$) で表される化合物 (I) - a は、 化合物 77 の 3 位をハロゲン化、 1 位を保護し 79 とした後、 Heck 反応あるいは Suzuki 反応で化合物 80 とし、 脱保護することで製造することができる。

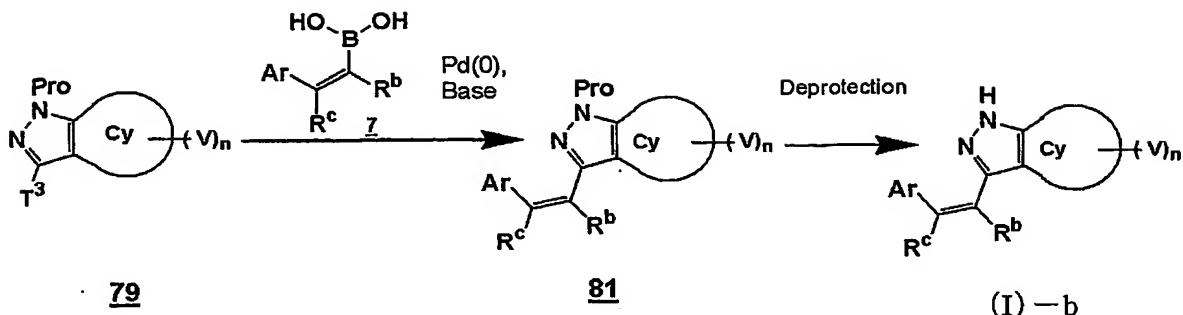
化合物 77 の 3 位のハロゲン化を製造方法 3 に準じた方法で行い、 化合物 78 を得ることができる。化合物 78 におけるピラゾール 1 位の保護基としては、 特に限定されないが、 *tert*-ブチルカルボニル基、 トリチル基等が好ましく、 製造方法 3 に準じ化合物 79 へと導くことができる。

化合物 79 に対して、 製造方法 3 に準じた手法で Heck 反応または Suzuki カップリングを行うことにより化合物 80 を製造することができる。

化合物 80 の脱保護は、 製造方法 3 に準じ、 酸で処理することにより容易に化合物 (I) - a を製造することができる。

【0095】製造方法32

【化 6 3】

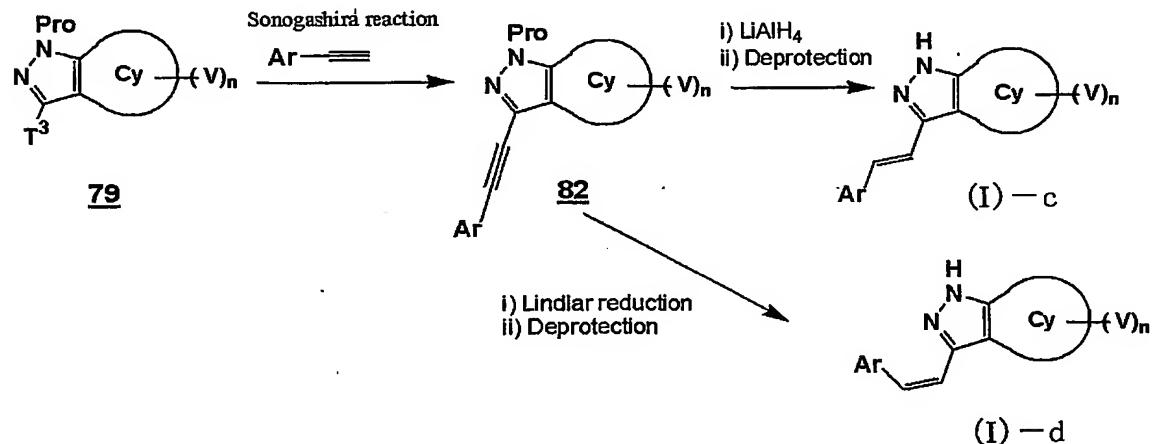


A r とピラゾールとの位置関係が (I) - a とは異なる、c i s である化合物 (I) - b は、製造方法 3 1 で使用したボロン酸とは異なる位置異性体に相当するボロン酸を用いることにより製造できる。化合物 7 9 を出発原料として化合物 8 1 を経て、製造方法 3 1 と同様に (I) - b を製造できる。

[0096]

製造方法 3 3

【化 6 4】



前記一般式(I)中、(h=j=0, k=1, R^b=R^c=H)で表される(I)
-cおよびdは、化合物79をSonogashira反応でアルキニル化合物82とした後、オレフィンに還元することで製造できる。

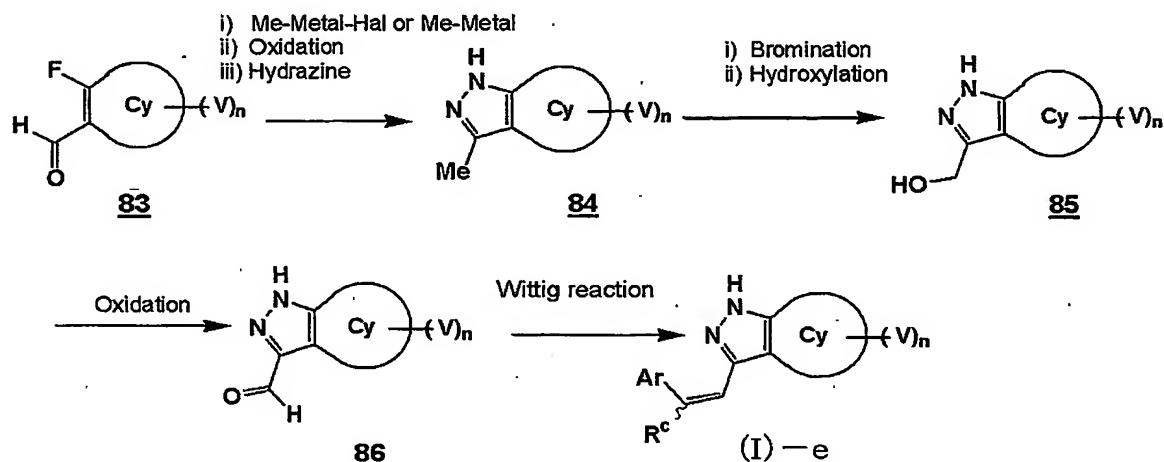
Sonogashira反応に用いられるアセチレン誘導体は、市販のアリールハライドをトリメチルシリルアセチレンとSonogashira反応を行い、トリメチルシリル基を酸で除去することで容易に調製される。製造方法28に準じた方法で、化合物79から化合物82を製造することができる。

アルキン体82からオレフィンへの還元は、還元剤を種々選択することにより、位置異性体の生成比を制御することができる。製造方法33に例示した如く、化合物82に対して、水素化アルミニウムリチウム、リンドラー触媒等を用い、異なる条件で還元することにより、主成績体としてトランス(I)-c、シス(I)-dオレフィンをそれぞれの条件から得ることができる。製造方法3に従い脱保護することにより(I)-c、(I)-dが得られる。

【0097】

製造方法34

【化65】



前記一般式(I)中($h=j=0, k=1, R^b=H$)で表される(I)-eは、アルデヒド83をピラゾール84へと変換した後、3位のメチル基をメチルアルコール、さらにホルミル基を導入した後、Wittig反応を行うことで製造できる。

アルデヒド83のピラゾール84への変換は、例えばアルデヒド83にメチルリチウムあるいはメチルマグネシウムプロミド等のメチル金属を反応させた後、得られたアルコールを製造方法1に準じ酸化し、ヒドラジンを作用することにより達成される。化合物84から化合物85への変換は、例えばハロゲンを導入した後、塩基で処理し加水分解することで達成される。ハロゲンの導入は製造方法3と同様に行うことができ、必要に応じてピラゾールを保護してもよい。アルコール85への変換は、化合物84に対して例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で直接変換することもできるが、一旦酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を反

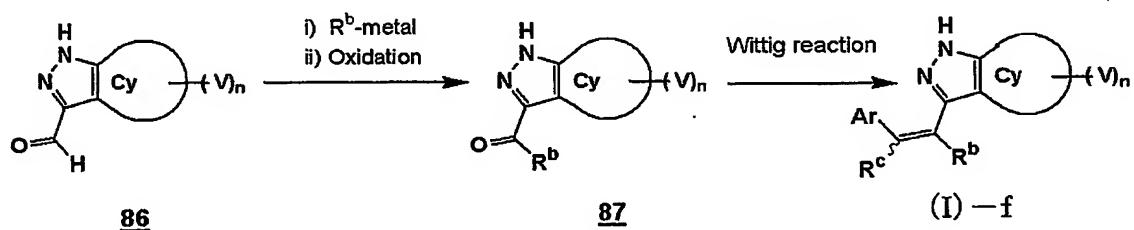
応させてアセテートへ変換した後、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等でアセテートを加水分解することでも得られる。その他、化合物84のピラゾール3位のメチル基を適当な酸化剤で酸化することにより、化合物86を製造することも可能である。

アルコール化合物85からアルデヒド86への酸化は、製造方法1に準じて行うことができる。化合物86のWittig反応は、化合物86をホスホニウムイリドと作用させ達成される。ホスホニウムイリドは、例えば市販のアラルキルハライド等をエーテル系溶媒中トリフェニルホスフィンと反応させホスホニウム塩とした後、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、金属アルコキシド等の塩基で処理することによって容易に合成できる。化合物86のWittig反応の反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒や、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、メタノール等のアルコール類の他、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。塩基の使用量は原料に対し通常1ないし3当量である。反応温度は、0℃ないし溶媒の還流温度である。

【0098】

製造方法35

【化66】

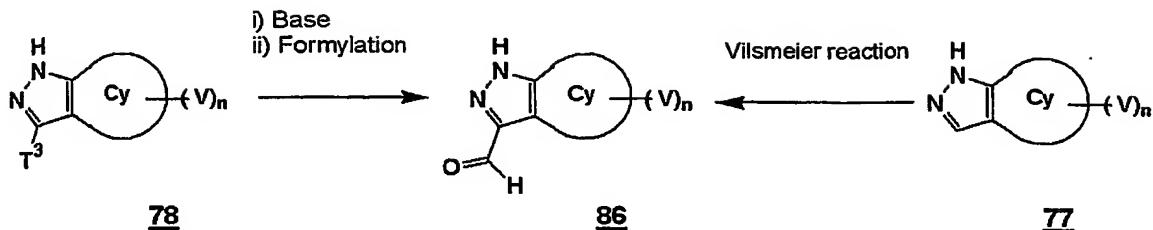


前記一般式(I)中($h=j=0$, $k=1$)で表される化合物(I)-fは、アルデヒド86に例えばアルキルリチウム、アリールリチウム等の金属試薬を反応させアルコールに変換した後、製造方法1に準じて酸化することによりケトン87とした後、製造方法34と同様にWittig反応に付すことで得られる。

【0099】

製造方法36

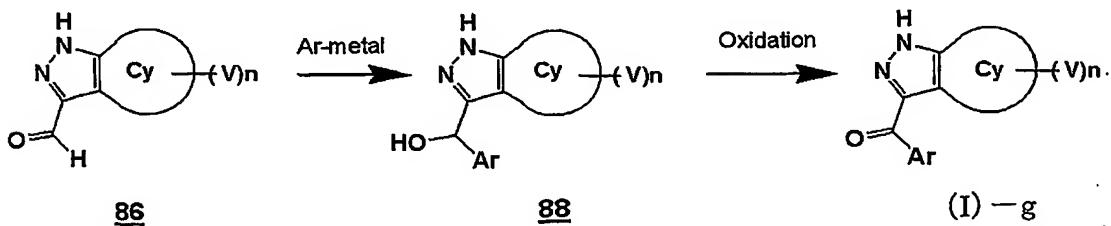
【化67】



製造方法34や製造方法35等の合成原料である化合物86は、例えば、ハロゲン化合物78の1位をn-ブチルリチウムあるいはフェニルリチウムでリチオ化した後、3位ハロゲンをsec-ブチルリチウムあるいはtert-ブチルリチウムでリチオ化した後、N,N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等と反応させることでも製造できる。n-ブチルリチウムあるいはフェニルリチウムの量は、原料に対して1ないし2当量である。sec-ブチルリチウムあるいはtert-ブチルリチウムの量は、原料に対して1ないし2当量である。N,N-ジメチルホルムアミド等のホルミル化剤の量は、原料に対して1ないし5当量である。反応溶媒はジエチルエーテール、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は-78℃ないし室温である。必要に応じてピラゾールを保護して、製造方法1と同様な手法をとることもできる。この場合の塩基は使用量は、理論量ないし2当量である。また、ホルミル化合物86は、化合物77を製造方法29と同様に、Vilsmeier反応に付すことでも製造できる。

【0100】製造方法37

【化68】



前記一般式(I)中($h=1$, $j=k=0$)で表される化合物(I)-gは、製造方法1に準じ化合物86と金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを反応させてアルコール88とし、同様に製造方法1に準じてアルコールをケトンへ酸化

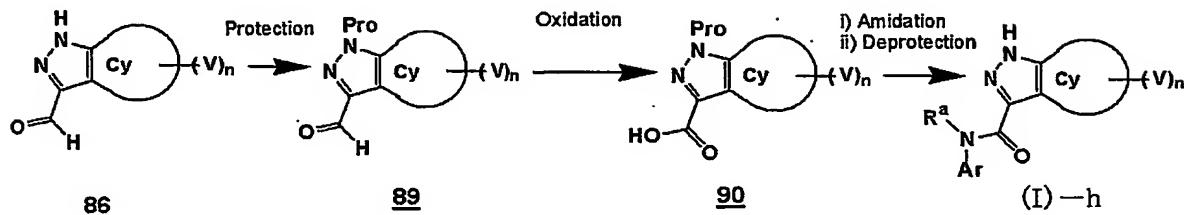
することで製造できる。

なお、化合物(I)-gは、化合物86の1位へ適当な保護基を導入して、上記の製造方法を実施することもできる。

【0101】

製造方法38

【化69】



前記一般式(I)中($h=j=1, k=0$)で表される化合物(I)-hは、化合物86の1位を保護した後、ホルミル基を酸化してカルボン酸90とした後、順次アミド化、脱保護をすることで製造できる。

化合物89の1位への保護の導入は、製造方法1に準じて行うことができる。化合物89のカルボン酸90への酸化剤としては、例えばジョーンズ試薬、ピリジニウムジクロメート、亜塩素酸ナトリウムがあげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が上げられる。反応温度は0℃ないし溶媒の還流温度である。

カルボン酸90のアミド化は、後述の製造方法41に従い達成することができる。また、カルボン酸90のアミド化は、カルボン酸90を例えば塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸クロリドとした後、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下に、アミンとSchotten-Baumann反応に付すことでも行える。

1位保護基の脱保護を、製造方法1に準じて行ない、(I)-hが製造できる。

【0102】

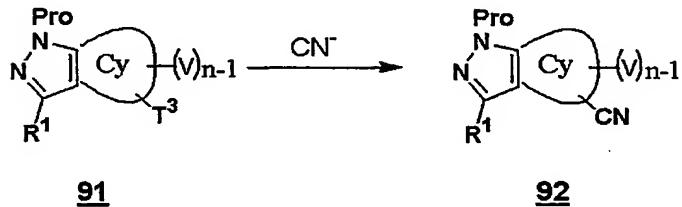
以下の製造方法は、一般式(I)(II)(III)で表される縮合ピラゾール環を形成した後の代表的な官能基変換について具体的に述べる。なお、以下に示

す製造方法は、縮合ピラゾール環を形成した後に限定して適用されるものではなく、ピラゾール環を形成する前の製造工程で実施してもよく、また予め適當な官能基を有する市販の原料や中間体等を用いてもよい。導入される置換基の多様性は、製造方法に例示される方法のみに限定されるものではない。

【0103】

製造方法39

【化70】

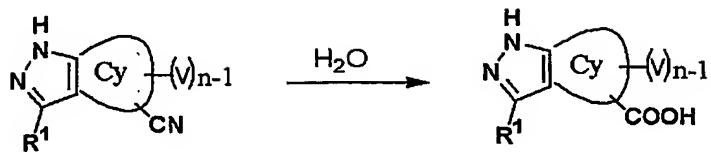


一般にハロゲン化アリールは、シアノ化剤によって容易にシアノ基に置換することができる。ハロゲン原子T³としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が芳香環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に相当する場合においては、ハロゲンは塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。化合物91に対して作用するシアノ化剤としては、シアノ化亜鉛、シアノ化リチウム、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウムなどが挙げられ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム、パラジウムジアセテートなどの遷移金属触媒を用い、場合によってはヨウ化銅または、トリフェニルホスフィンや1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどのホスフィンリガンドを触媒量加えて反応を促進することで達成される。用いる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、プロピオンニトリル、アセトニトリル等が好ましい。反応温度は80°Cから150°Cの範囲が好ましい。また、シアノ化銅と化合物91をジメチルホルムアミドやN-メチルピロリドンなどの溶媒中で140°Cから200°Cの範囲で反応させることによってもニトリル92が製造できる。

【0104】

製造方法40

【化71】

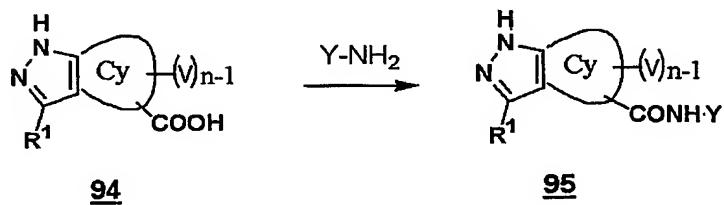


化合物92等の脱保護により容易に製造される化合物93のニトリルの加水分解は、酸またはアルカリを用いて達成される。酸としては塩酸、含水硫酸等があげられる。無溶媒でも反応できるが、溶媒を用いる場合は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他酢酸等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。この製造例中において、例えばtert-ブロトキシカルボニル基、トリチル基等を保護基にもつ化合物92の加水分解条件では、一般的に脱保護され94が生成する。

【0105】

製造方法41

【化72】



カルボン酸94のアミド化は、アミンおよび縮合剤を混合する事で達成される。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキ

シスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

【0106】

製造方法4.2

【化73】

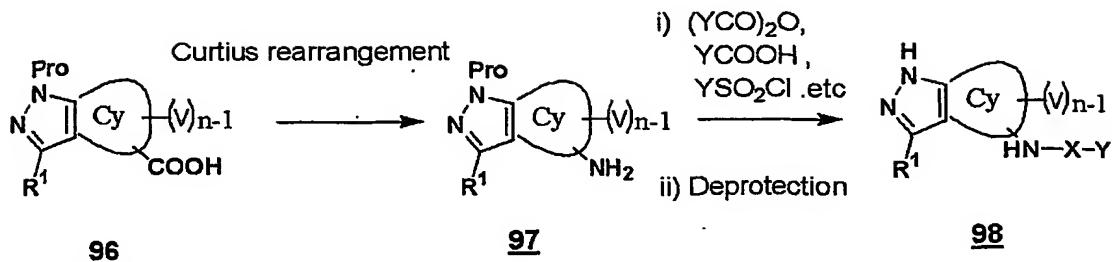


化合物94のカルボキシル基を、例えばCurtius転位などによりさらに別のアミノ基等の官能基に変換する場合は、製造方法4.2に示すように、必要に応じてピラゾール環に保護基を導入し、化合物96へ変換することが望ましい。これに該当する種々の保護基が可能であるが、好ましくはトリチル基等が挙げられる。塩基としてはあらゆる塩基が可能であるが、好ましくは水素化ナトリウム等が挙げられ、使用量は2ないし3当量である。使用する試薬は好ましくはトリチルクロリドが挙げられ、使用量は1ないし2当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0107】

製造方法4.3

【化74】



縮合ピラゾール環化合物 9-6 に導入したカルボキシル基は Curtius 転位によりアミノ基へと変換することにより化合物 9-7 が得られる。化合物 9-6 の Curtius 転位は、例えばジフェニルホスホリルアジドとトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミンを用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させるか、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等で酸クロリドとし、リチウムアジド、ナトリウムアジド、カリウムアジド等を用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させることで達成される。用いるアルコールは、特に限定されるものではないが、ベンジルアルコールや tert-ブタノールなどが特に好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、若しくは tert-ブタノール等のアルコールを溶媒量用いて行ってもよい。通常反応温度は室温から溶媒の還流温度である。カーバメートの脱保護は、例えば tert-ブトキシカルボニル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ-isopropylsilyl 等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アニソール等があげられる。また、ベンジルオキシカルボニル基の脱保護は、水素添加により容易に達成される。水素添加の試薬としては、特に限定されないが、例えばパラジウム-炭素、酸化白金、水酸化パラジウム-炭素等があげられる。水素の圧力は 1 ないし 5 気圧である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホ

ルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

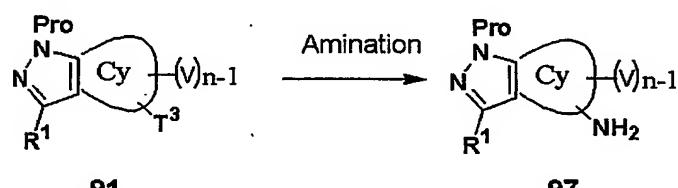
アミン97のアミド化は、カルボン酸および縮合剤を混合する事で達成される。縮合条件は、製造方法41に準じる。

化合物97が含窒素芳香族アミンに該当する場合、即ち例えば化合物21等のアミド化は、前述のような縮合剤を用いた方法でも達成できるが、塩基の存在下に酸クロリドまたは酸無水物を作用させる方法が好ましい。塩基としては特に限定はされないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等があげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。また、含窒素芳香族アミンのアミド化としてトリフェニルホスフィンおよびプロモトリクロロメタンを用いた脱水縮合も可能である。

【0108】

製造方法44

【化75】



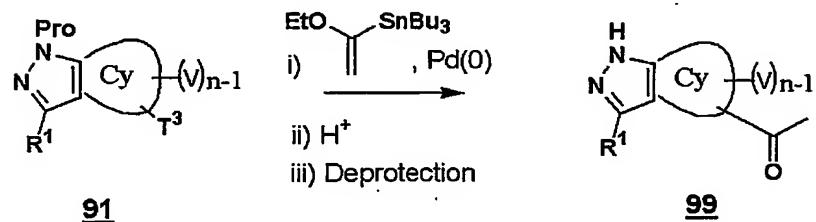
一般にアリールハライドは、パラジウム触媒を用いたカップリング反応でアミノ基に置換することができる。化合物91におけるハロゲン原子T³としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、反応性の高い臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位である芳香環においては、T³は塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。

化合物9-1のアミノ化に用いるパラジウム触媒としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウムジアセテート等が用いられ、ホスフィンリガンドとしては、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ナフチル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリ(*t*-ブチル)ホスフィン等が用いられ、塩基としては、ナトリウム*t*-ブトキシド、カリウム*t*-ブトキシド、炭酸セシウム等が用いられる。用いるアンモニア等価体としては、特に限定はされないが、ベンゾフェノンイミンが好ましい。得られたイミン体の加水分解に用いる酸は、特に限定はされないが、希塩酸、希硫酸等が用いられる。反応に用いる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等が用いられる。通常反応温度は、室温から120°Cである。これにより、アミン9-7を製造することができる。

101091

製造方法 4.5

【化 7 6】



一般にハロゲン化アリールは、Pd(0)を用いたカップリングにより、容易に種々の官能基を導入することができる。例えば製造方法45に例示するように、カップリングによりアシル基を導入でき、対応するアシル化合物99が得られる。ハロゲン原子T³としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位である芳香環においては、ハロゲンT³は塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。アセチル基を導入する方法としてトリプチル(1-エトキシビニル)スズを用いたStillカップリングが挙げられる。スズ試薬は、市販されているものを購入した。トリプチル(1-エトキシビニル)ス

ズの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等が好ましい。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。中間体として得られるビニルエーテルは酸によって容易に加水分解されケトンへと導くことができる。このような酸としては、特に限定されないが、希塩酸等が望ましい。条件により、製造方法に例示したように、脱保護まで行うことができる。なお、ビニルエーテルに作用する酸の代わりに、N-ブロモスクシンイミドを作成させ、ブロモメチルケトン単位を導入することも可能である。

【0110】

製造方法46

【化77】

93100

置換基Vに対する変換の一環として、例えば製造方法46に例示する如く、化合物93のシアノ基を還元しアラルキルアミン100へと変換することができる。保護基は特に必要としないが、保護基が導入された化合物に関しても同様に実施することができる。

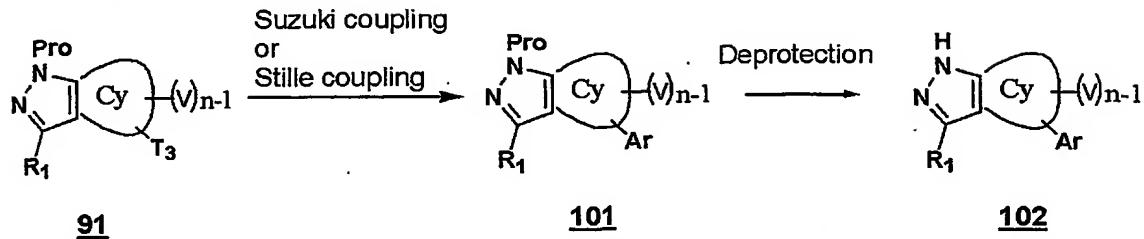
シアノ基の還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等があげられる。必要に応じて、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、塩化コバルト、ラネーニッケル等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があ

げられる。反応温度は、-78℃ないし溶媒の還流温度である。

【0111】

製造方法4.7

【化78】



化合物102は、化合物91に対して鈴木カップリングまたはスティルカップリングを行い、脱保護することにより製造できる。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。

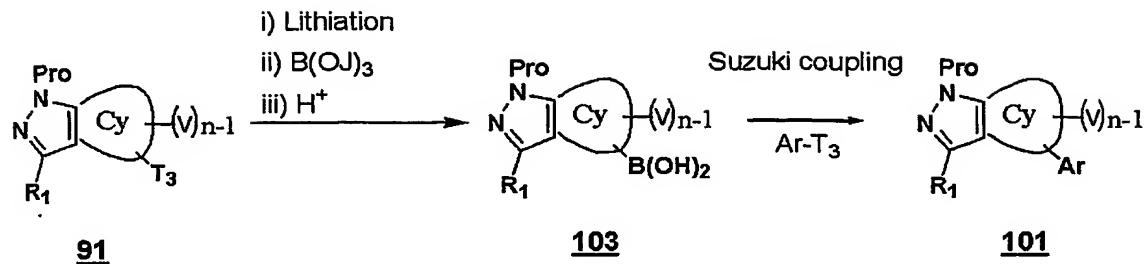
鈴木カップリングに用いるアリールボロン酸、あるいはスティルカップリングに用いるアリールトリアルキルスズは市販されているものは購入し、市販されていないものは製造方法3に準じて容易に調製することができる。カップリング反応に用いるアリールボロン酸、あるいはアリールトリアルキルスズの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、ジクロロビストリフェニルホスфинパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。必要に応じて、触媒の2倍モルのホスфин配位子、例えばトリー-tert-ブチルホスфин、2-(ジ-tert-ブチルfosfin)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルfosfin)ビフェニル、トリフェニルホスфин等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物101の脱保護は、製造方法3に準じて行われる。

【0112】

製造方法4.8

【化79】



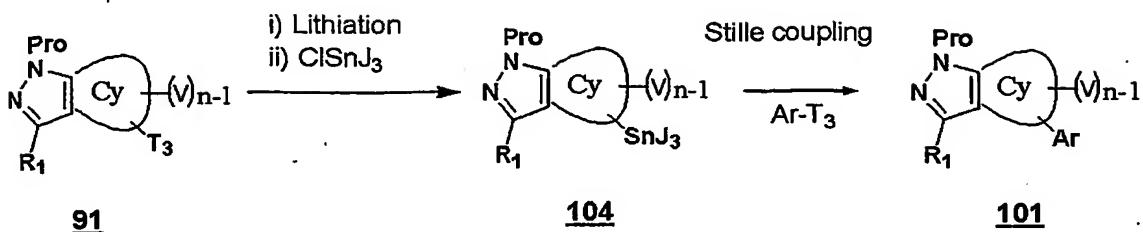
製造方法4.7で得られる化合物101は、化合物91をボロン酸に変換した後、鈴木カップリングすることによっても製造することができる。

ボロン酸103は化合物91をアリールリチウムとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することで得られる。化合物7をアリールリチウム化するアルキルリチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてN, N, N', N' -テトラメチルエレンジアミン、ヘキサメチルfosfオラミド等の添加剤を加えることができる。アリールリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、-78℃ないし室温である。

化合物101は、ボロン酸103と、アリールハライドないしはアリールスルホネートとを、製造方法4.7に準じて鈴木カップリングすることで、製造できる。

【0113】

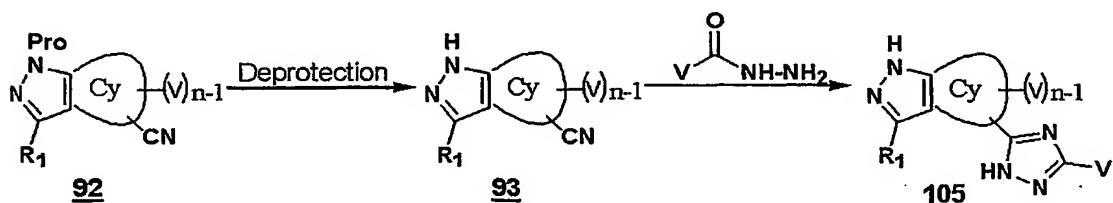
製造方法4.9

【化80】

製造方法4.7で得られる化合物101は、化合物91を錫化合物104に変換した後、スティルカップリングを行うことによっても製造することができる。

錫化合物104は、化合物91をアリールリチウムとした後、クロロトリアルキルチニンないしヘキサアルキルジチニンと反応させることで得られる。化合物91をアリールリチウム化するアルキルリチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルfosfonamido等の添加剤を加えることができる。反応温度は、-78°Cないし室温である。

化合物101は、錫化合物104と、アリールハライドないしはアリールスルホネートとを、製造方法4.7に準じてスティルカップリングすることで、製造できる。

【0114】製造方法5.0【化81】

化合物105は、製造方法3.9で製造される化合物92を脱保護した後、ヒドラジドと反応させることにより製造できる。

化合物92の脱保護は、製造方法3に準じて行われる。

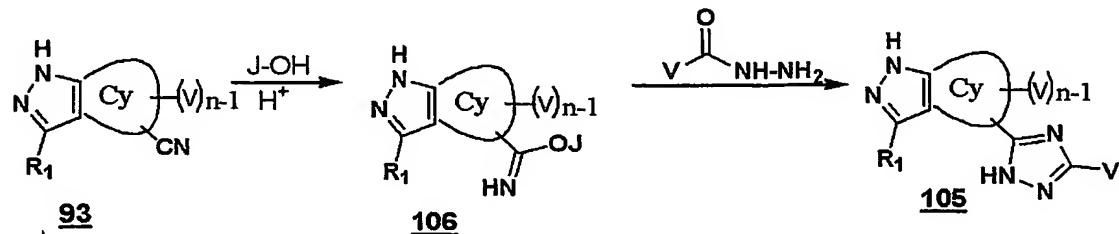
化合物93との反応に用いられるヒドラジドは、市販されているものは購入し、市販されていないものは容易に調製することができる。例えばカルボン酸とヒ

ドラジンモノ保護体をアミド縮合した後、脱保護することにより製造することができる。反応に用いる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、エタノール、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジフェニルエーテル等が用いられ、反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0115】

製造方法5.1

【化82】



製造方法5.0で製造される化合物105は、化合物93をイミデートに変換した後、ヒドラジドと反応させることによっても製造することができる。

化合物93をイミデート106に変換するのに用いられる酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸等があげられる。アルコールとしては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン等を用いるか、反応させるアルコールを溶媒として用いる。

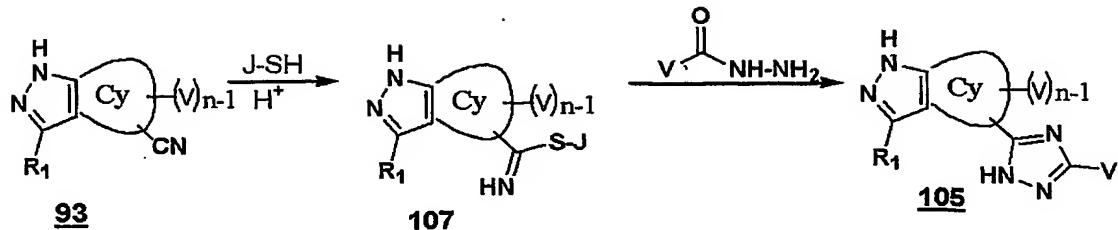
反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物106とヒドラジドから、化合物105が製造できる。必要であれば塩基を添加することができる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0116】

製造方法5.2

【化83】



製造方法50で製造される化合物105は、化合物93をチオイミデートに変換した後、ヒドラジドと反応させることによっても製造することができる。

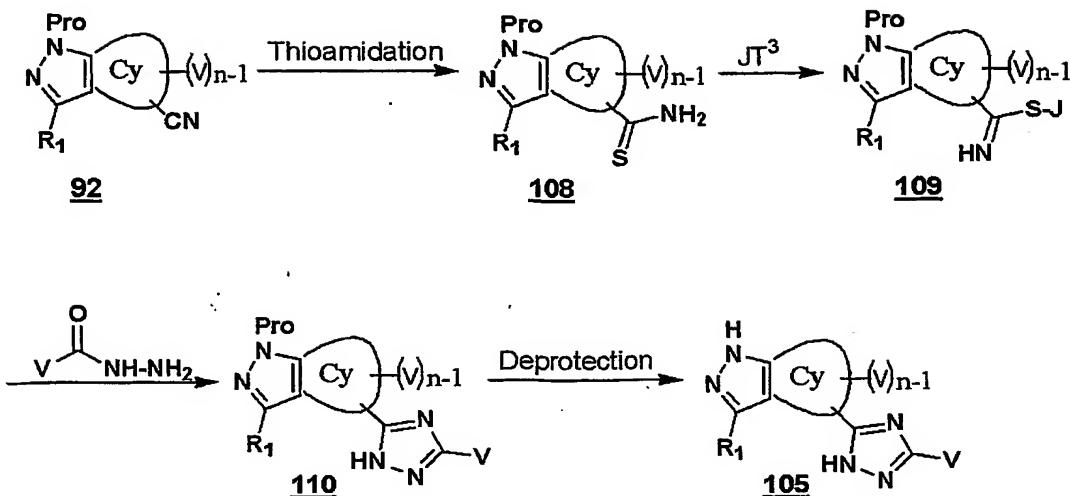
化合物93をチオイミデート107に変換するのに用いられる酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸等があげられる。用いるチオールとしては、特に限定はされないが、例えばエタンチオール、プロパンチオール、チオフェノール等があげられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、エタノール、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等が用いられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物107とヒドラジドから、化合物105が製造できる。必要であれば塩基を添加することができる。用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0117】

製造方法53

【化84】



製造方法50で製造される化合物105は、製造方法39で製造される化合物92をチオアミド108に変換した後、アルキルハライドと反応させ、チオイミデート109とし、ヒドラジドと反応させてから、脱保護することによっても製造することができる。

化合物92のチオアミド化は、通常用いられる条件で行われるが、例えば硫化水素と塩基を用いることによって行われる。この場合、塩基としては、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等が用いられ、反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、ピリジン等が用いられる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。

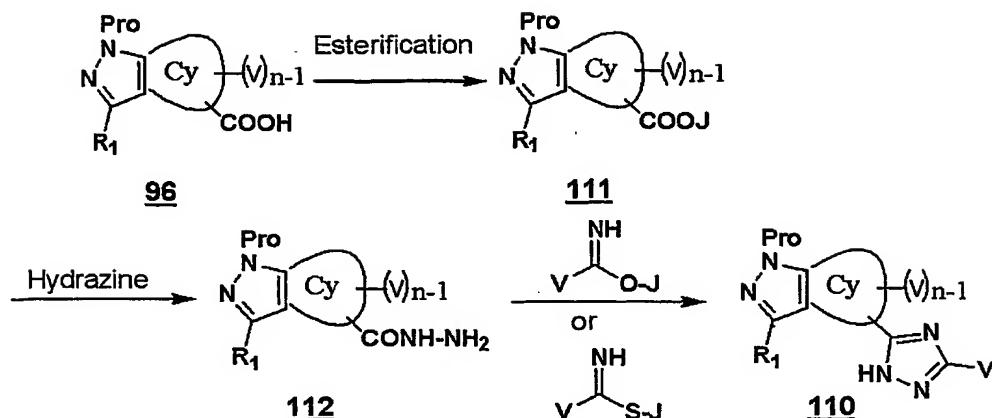
チオアミド108のチオイミデート化に用いるアルキルハライドとしては、特に限定はされないが、例えばヨウ化メチル等が好ましい。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。

製造例52に準じて、チオイミデート109とヒドラジドの反応させ、製造方法3に準じて脱保護することで、化合物105が製造できる。

【0118】

製造方法54

【化85】



製造方法53で製造される化合物110は、製造方法42で製造される化合物96をエステル化し、ヒドラジンと反応させ、ヒドラジド112に変換した後にイミダートもしくはチオイミダートと反応させることによっても製造することができる。

化合物96のエステル化は例えば、酸触媒を用いたアルコールとの脱水反応、縮合剤を用いたアルコールとの脱水反応、ジアゾメタンを用いた反応等があげられる。例えば、酸触媒として硫酸を用いる場合、アルコールとしてはメタノール、エタノール等が用いられ、用いるアルコールを溶媒とすることが好ましい。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。ジアゾメタンを用いる場合の反応溶媒としては、例えはジエチルエーテル、メタノール、テトラヒドロフラン等が用いられ、反応温度は、通常0℃ないし室温である。

エステル111とヒドラジンの反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えは、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。

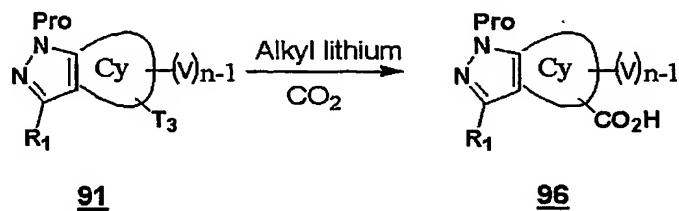
ヒドラジド112とイミダートもしくはチオイミダートとの反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、エタノール、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられ、必要であれば、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基を加えることもできる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。用いるイミダートは、市販されているものは購入し、市販されてい

ないものは、例えば、ニトリルを塩化水素などの酸存在下に、エタノールなどのアルコールと反応させることにより製造できる。用いるチオイミデートは、市販されているものは購入し、市販されていないものは、例えば、チオアミドをハロゲン化アルキルと反応させるか、ニトリルを塩化水素などの酸存在下にエタンチオールやチオフェノールと反応させることにより製造できる。

【0119】

製造方法55

【化86】

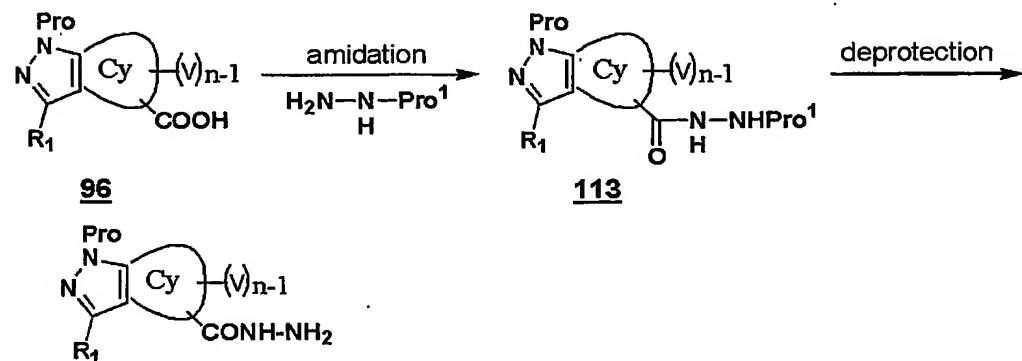


製造方法42で製造されるカルボン酸96は、化合物91を製造方法48に準じた方法でアリールリチウムとした後、二酸化炭素と反応させることでも得られる。

【0120】

製造方法56

【化87】



製造方法54で製造されるヒドラジド112は、製造方法42で製造されるカルボン酸96とヒドラジンのモノ保護体とアミド縮合した後に、脱保護することによっても製造することができる。

カルボン酸96のアミド化は、製造方法41に準じて、ヒドラジンモノ保護体お

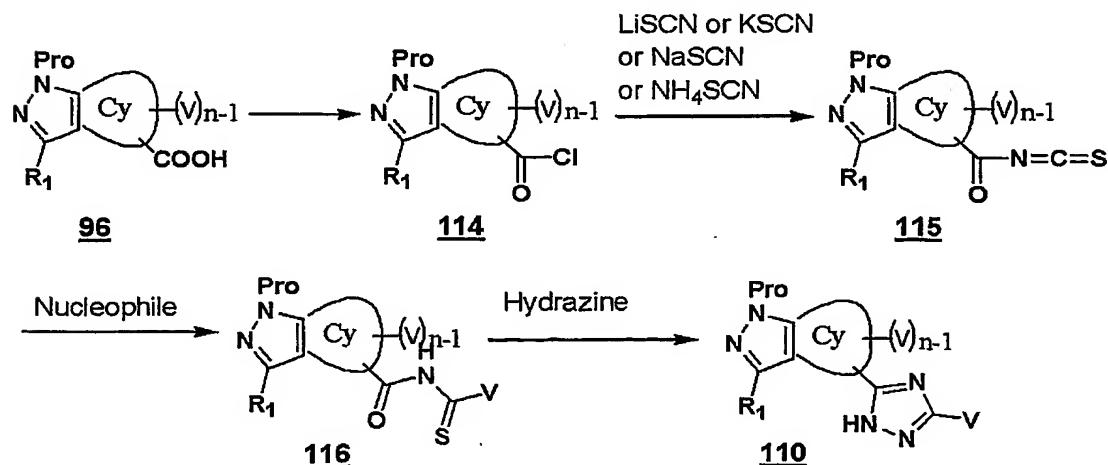
および縮合剤を混合する事で達成される。ヒドラジンモノ保護体の保護基としては、例えばtert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等があげられる。

化合物113を脱保護する条件は、tert-ブチルオキシカルボニル基の場合は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒その他アニソール等があげられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。また、ベンジルオキシカルボニル基の脱保護の場合は、接触水素還元により容易に達成される。触媒としては特に限定されないが、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル等があげられる。水素の圧力は、通常、常圧ないし5気圧である。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。

【0121】

製造方法5.7

【化88】



製造方法5.3で製造される化合物110は、製造方法4.2で製造されるカルボン酸96を酸クロライドにした後、チオシアニ酸塩と反応させ、得られた化合物115を求核剤と反応させ化合物116とした後、ヒドラジンと反応させることに

よっても製造できる。

カルボン酸96から酸クロライド114を製造する方法としては、通常の条件が用いられ、例えば塩化チオニルや塩化オキザリルを用い、必要であれば、N,N-ジメチルホルムアミドを少量加える。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が用いられ、また、無溶媒でも反応を行える。反応温度は、通常は0℃ないし溶媒の還流温度である。

酸クロライド114とチオシアノ酸塩から、化合物115を製造するときに用いる溶媒としては反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばトルエン、アセトニトリル、ピリジン等があげられる。反応温度は、通常は0℃ないし溶媒の還流温度である。

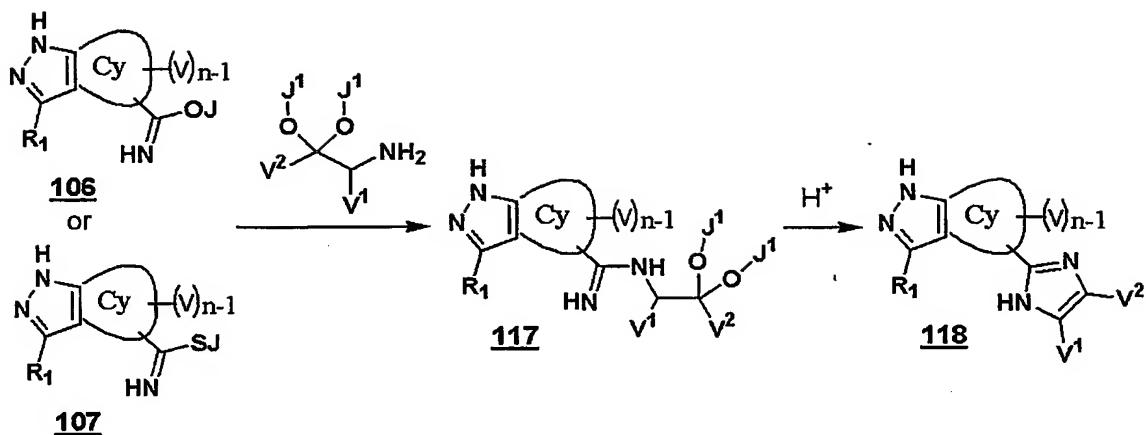
化合物115から化合物116を製造するときに用いる求核剤としては、アルコールやアミン、アルキルリチウム、グリニヤール試薬等があげられる。求核剤がアルコールやアミンの場合に使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、トルエン、アセトニトリル、ピリジン、テトラヒドロフラン等があげられ、または、無溶媒でも反応を行える。反応温度は、通常は0℃ないし溶媒の還流温度である。求核剤がアルキルリチウムや、グリニヤール試薬の場合に使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等があげられる。反応温度は、通常は-78℃ないし室温である。

化合物116とヒドラジンの反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばエタノール、メタノール、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

【0122】

製造方法58

【化89】



化合物 118 は、製造方法 5.1 で製造されるイミデート 106、もしくは製造方法 5.2 で製造されるチオイミデート 107 に α -アミノアセタールもしくは α -アミノアケタールを反応させ 117 とした後、酸処理することにより製造することができる。

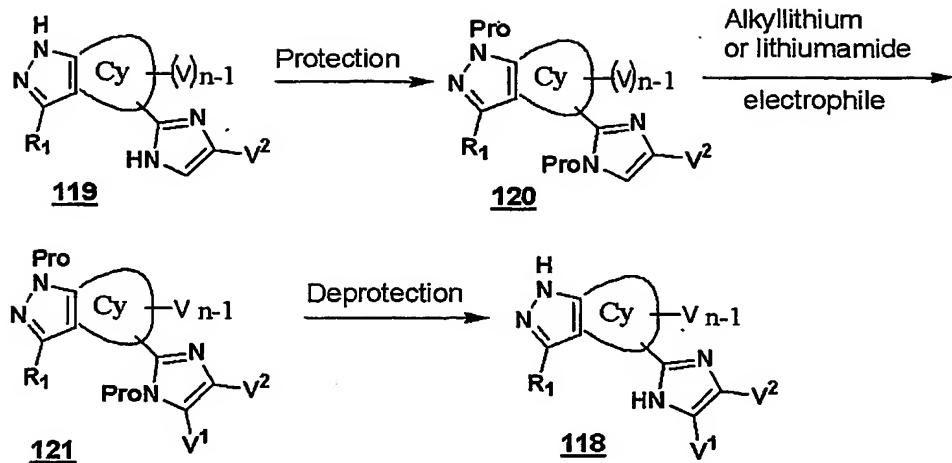
化合物 106 もしくは 107 から化合物 117 を製造するのに用いられる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられ、必要であればトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基を加えることもできる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 117 の酸処理に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等があげられる。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

【0123】

製造方法 5.9

【化90】



製造方法58で製造される化合物118は、化合物119（化合物118においてV¹が水素原子である化合物）に保護基を導入した後、イミダゾールをリチオ化して親電子剤を反応させてから、脱保護することによっても製造することができる。

化合物119に導入する保護基としては、例えばp-トルエンスルホニル基、ジメチルスルファモイル基、メトキシメチル基等が上げられる。p-トルエンスルホニル基およびジメチルスルファモイル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物119とp-トルエンスルホニルクロリドあるいはジメチルスルファモイルクロライドあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他ピリジン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物120をリチオ化するアルキルリチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムとし、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジ

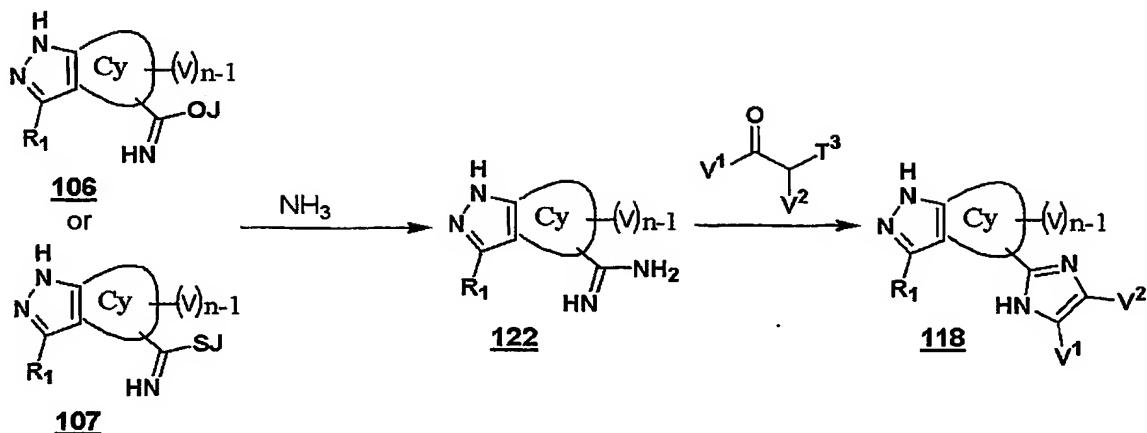
アミン、ヘキサメチルfosフォラミド等の添加剤を加えることができる。またリチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。用いる親電子剤としては、例えばアルキルハライド、アルデヒド、イソシアネート等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-78℃ないし室温である。

p-トルエンスルホニル基およびジメチルスルファモイル基の脱保護は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。メトキシメチル基の脱保護は、酸で処理した後に、残存するアミナールをアンモニア水で処理することにより達成される。ジメチルスルファモイル基の脱保護は、酸により容易に達成される。酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、過塩素酸等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、水、ジオキサン、ジメトキシエタン等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

【0124】

製造方法60

【化91】



製造方法58で製造される化合物118は、製造方法51で製造されるイミデート106、もしくは製造方法52で製造されるチオイミデート107とアンモニアを反応させ、アミジン122とした後、 α -ハロケトンと反応させることによっても製造できる。

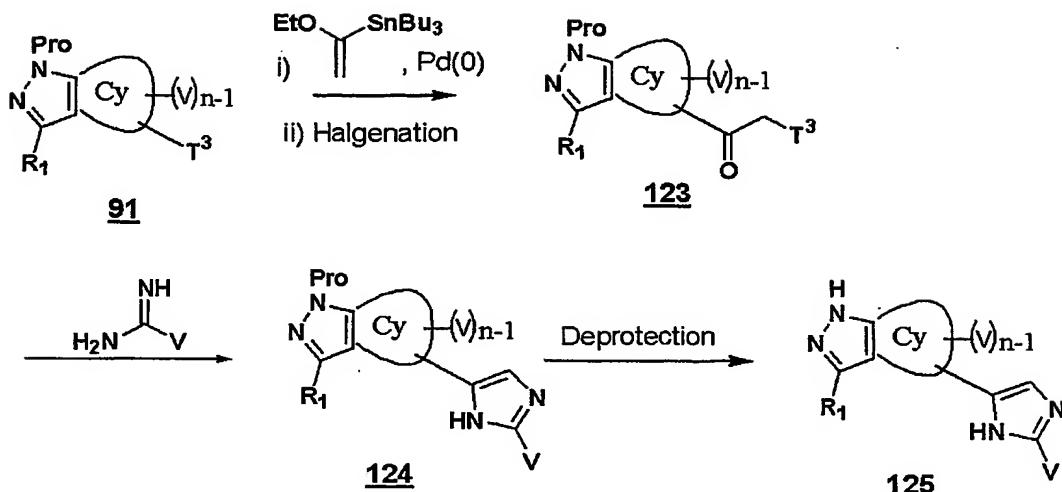
化合物106もしくは化合物107から122を製造する際に用いる反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、水、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

塩基存在下にアミジン122と α -ハロケトンを反応させることにより、118を製造できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムtert-ブロトキシド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0125】

製造方法61

【化 9 2】



化合物 125 は、製造方法 45 で製造できる α -ハロケトン 123 とアミジンを反応させた後、脱保護することによって製造することができる。

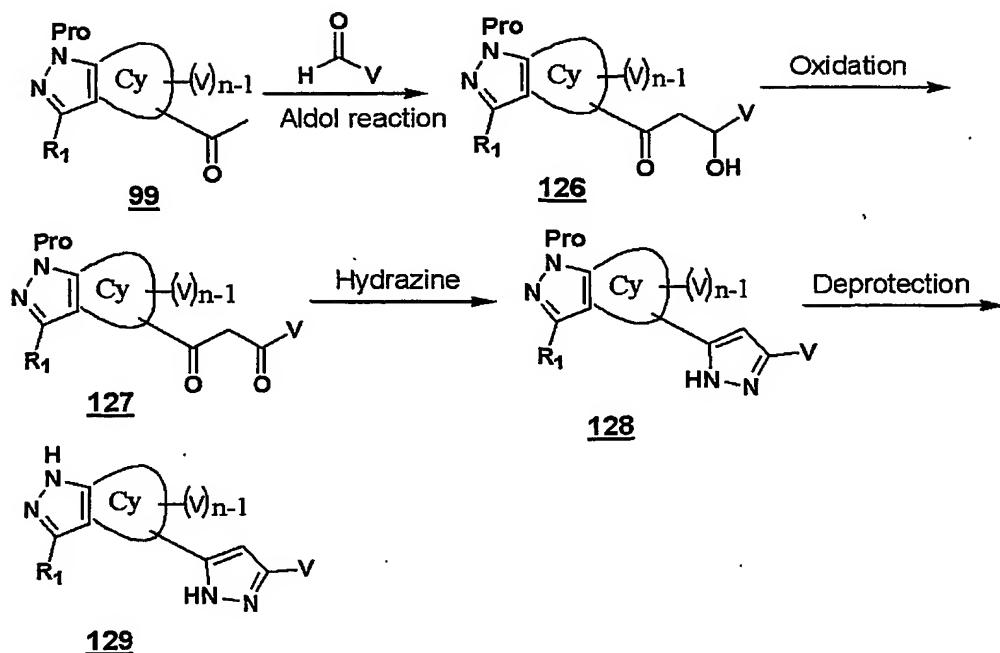
塩基存在下に、化合物123とアミジンとを反応させることにより、化合物124が製造できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムtert-ブロキシド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 1 2 4 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

[0126]

製造方法 6.2

【化93】



化合物129は、製造方法45で製造される化合物99からアルドール反応に続く酸化反応によりジケトン127とした後、ヒドラジンを用いてピラゾール環を構築し、脱保護することによって製造できる。

化合物99のアルドール反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン、ジオキサン等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物126の酸化反応に用いられる酸化剤としては、例えば三酸化硫黄・ピリジン錯体、N-メチルモルホリン-N-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等で行うことができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物127とヒドラジンの反応に用いられる反応溶媒としては、反応を阻害し

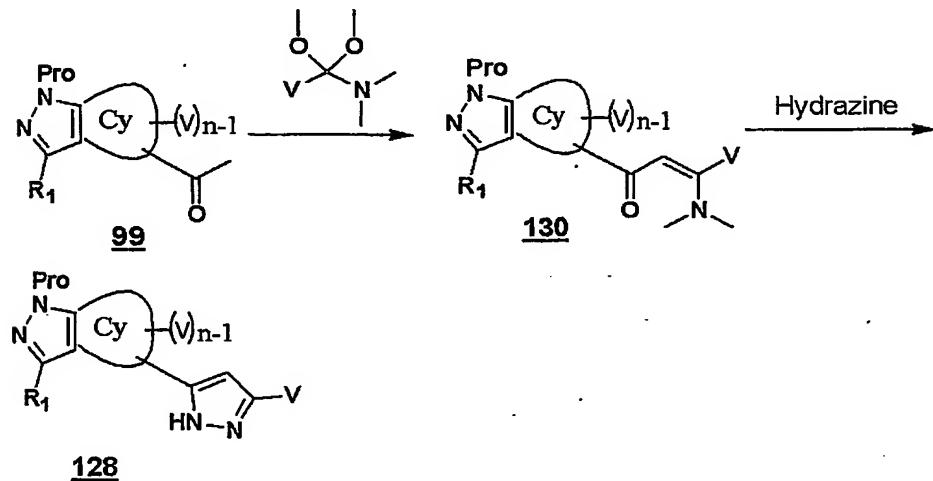
ない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、酢酸等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物128の脱保護は、製造方法3に準じて行われる。

【0127】

製造方法6.3

【化94】



製造方法6.2で製造される化合物128は、製造方法4.5で製造される化合物9から、エナミン130とした後、ヒドラジンと反応させることによっても製造することができる。

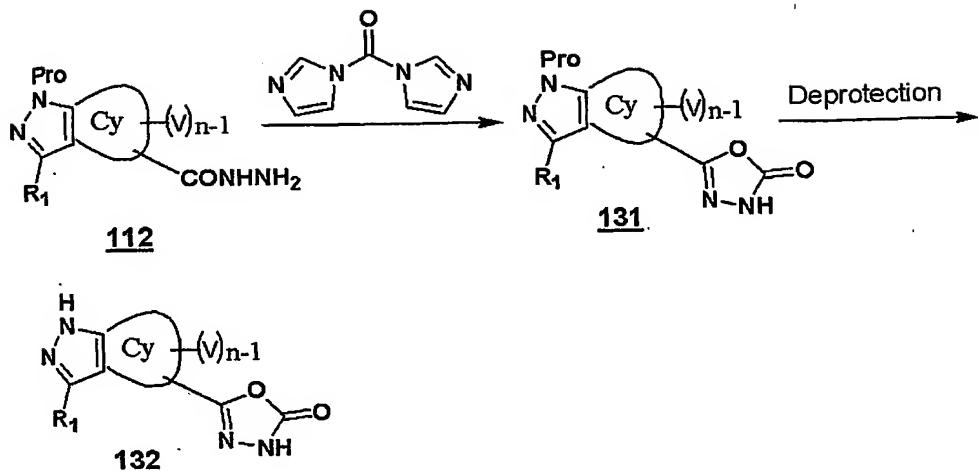
エナミン130は、化合物99とジメチルアミドジメチルアセタールを反応させることにより製造できる。反応溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

エナミン130とヒドラジンの反応に用いられる反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、酢酸等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

【0128】

製造方法6.4

【化95】



化合物132は、製造方法54で製造されるヒドラジド112とカルボニルジイミダゾールを反応させた後、脱保護することによって製造できる。

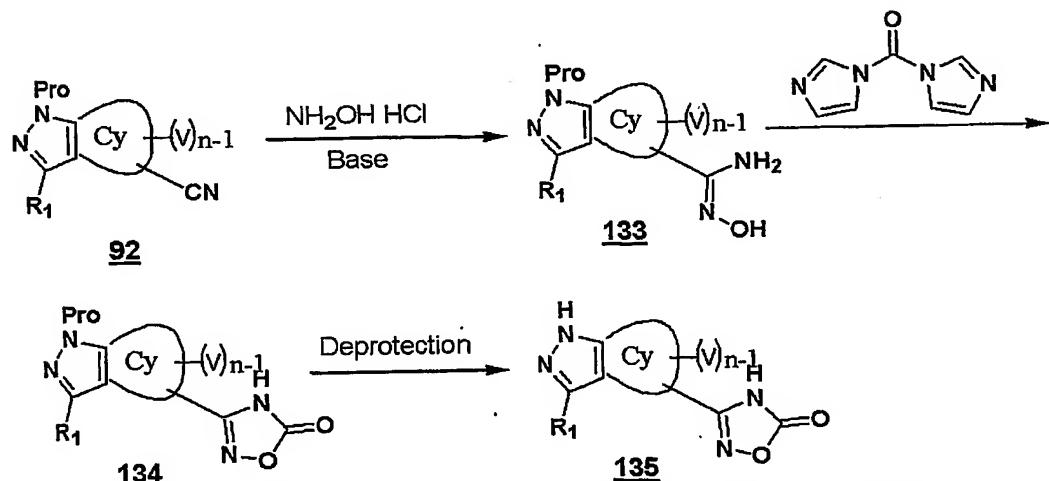
ヒドラジド112とカルボニルジイミダゾールとの反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物131の脱保護は、製造方法3に準じて行われる。

【0129】

製造方法6.5

【化96】



化合物135は、製造方法39で製造される化合物92と塩基存在下、塩化ヒドロキシアンモニウムとを反応させ化合物133とし、カルボニルジイミダゾール

と反応させた後、脱保護することにより製造することができる。

化合物133を製造する際に用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

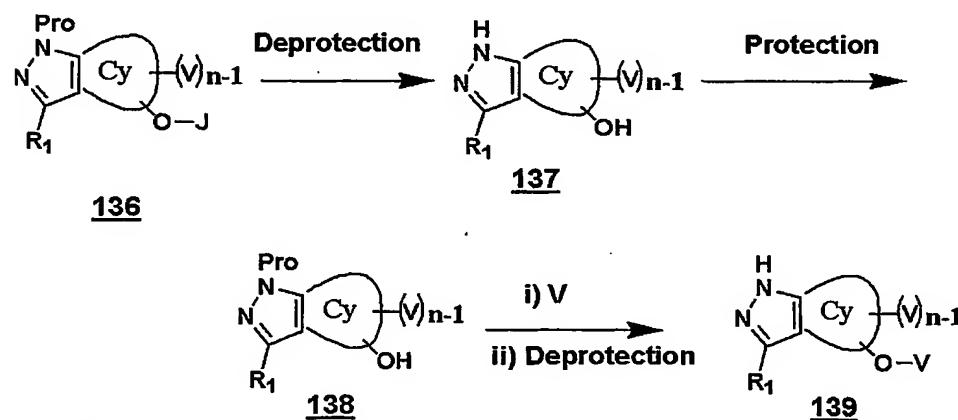
化合物 133 とカルボニルジイミダゾールとの反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 1 3 4 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

[0 1 3 0]

製造方法 6 6

【化 9 7】



化合物 139 は、化合物 136 を脱保護した後、1 位を選択的に再保護して化合物 138 とした後、フェノール基に置換基を導入し、保護基を除去することで製造できる。化合物 136 における J は、メチル基が好ましい。

化合物136の脱保護は、ルイス酸、チオールのアルカリ金属塩、酸等によって容易に達成される。ルイス酸としては、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム等が用いられ、チオールのアルカリ金属塩としては、エタンチオールやチオフェノールのナトリウム塩等が用いられ、酸としてはトリフルオロ酢酸や臭化水素酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが

、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の還流温度である。

その後の1位の選択的な保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

化合物138に対するアルキル基の導入は、塩基の存在下ハロゲン化物と反応させることで達成出来る。使用する塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、使用量は通常1ないし2当量である。使用するハロゲン化物は特に限定されないが、臭化物、ヨウ化物が好ましく、使用量は原料に対して通常1ないし3当量である。ハロゲン化物としては脂肪族、芳香族いずれにおいても可能であり、適当な官能基を有していてもよい。芳香族ハロゲン化物の場合は、特にヨウ化物が好ましく、塩基の存在下ヨウ化銅などの金属触媒を加えることにより好結果が得られる。金属触媒の使用量は通常触媒量ないし1当量である。反応性の高いハロゲン化アルキルやハロゲン化アリル等においては、塩基の代りにヨウ化ナトリウムなどの塩を共存させることで達成される。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

更に化合物138は、塩基の存在下に酸クロリドもしくは酸無水物を反応させることによって、エステルとすることが出来る。塩基としては特に限定はされないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等があげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常-78℃ないし溶媒の還流温度である。また化合物138は、カルボン酸および縮合剤を混合することでもエステル化を行うことが出来る。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド

、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。また化合物138は、酸触媒条件下でカルボン酸と反応させることで、エステルとすることも出来る。酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒でなければ特に限定はされないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

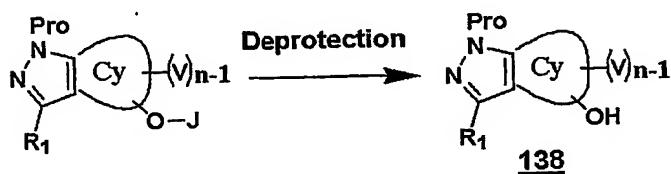
製造方法3に準じた方法で、1位を脱保護することで化合物139を製造できる

。

【0131】

製造方法67

【化98】



製造例66で得られる化合物138は、化合物136を選択的に脱保護することによっても得られる。

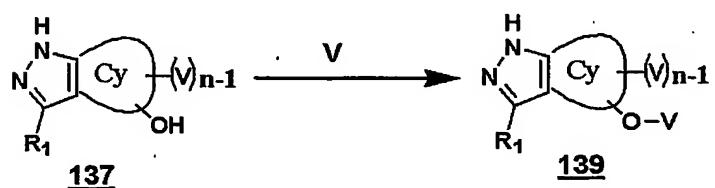
化合物136の選択的脱保護は例えば、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム等のルイス酸、エタンチオールやチオフェノールのナトリウム塩等のチオールのアル

カリ金属塩、トリフルオロ酢酸や臭化水素酸等の酸が用いられるが、チオールのアルカリ金属塩が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。

【0132】

製造方法6.8

【化99】

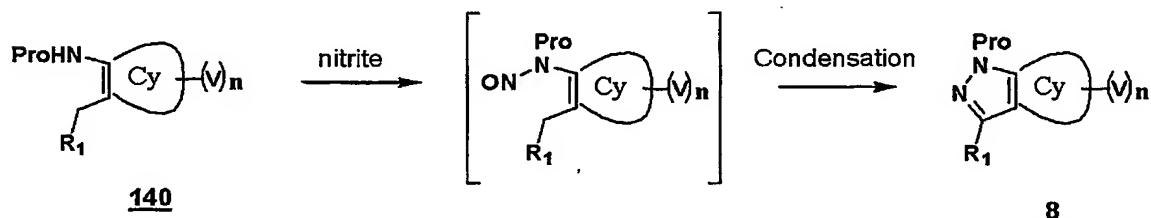


化合物139は、製造例6.6と同様の方法によって、化合物137にハロゲン化物、カルボン酸、酸クロリド、または酸無水物等と反応させることによっても製造できる。

【0133】

製造方法6.9

【化100】



化合物8は製造方法6.9の如く製造することもできる。ここで、R1は前記式定義によるが、R1が水素に該当するようなメチル基であっても達成される。なお、ここで挙げる保護基Proはなくてもよいが、好ましくはアシル基やカルバモイル基を指す。即ち製造方法6.9により、アミノ基またはそれと等価な官能基および活性なメチル基または活性なメチレン基が互いに芳香環上に隣接する化合物140を前駆体として、アミノ基またはそれと等価な官能基を亜硝酸塩または亜

硝酸エステルによりニトロソ化し、上述の如き反応中間体を経由し反応系内で適当な酸または塩基の存在下で近傍の活性なメチル基またはメチレン基と分子内脱水縮合し閉環することによりピラゾール環化合物8を導くことができる。ニトロソ化の試薬としては、亜硝酸塩または亜硝酸エステルが挙げられる。亜硝酸エ斯特ルとしては特に限定されないが、例えば亜硝酸イソアミル、亜硝酸tert-ブチルなどが挙げられ、亜硝酸塩としては亜硝酸ナトリウムや亜硝酸カリウム等を挙げることができる。特に亜硝酸塩を使用する場合はグラウンエーテルなどの相間移動触媒を共存させることもできる。亜硝酸塩または亜硝酸エ斯特ルの使用量は、原料に対して1ないし10当量である。アミノ基またはそれと等価な官能基としては、特に限定されないがアセタミドなどのアミド基が好ましく、その場合無水酢酸を溶媒として用いるか共存させるのが最も一般的である。縮合剤と塩基としては特に限定されないが、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどが一般的であり、使用量は通常1ないし10当量である。反応溶媒としては、無水酢酸の他にも反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジオキサン、冰酢酸の他、塩酸、硫酸等の酸性溶媒中で反応を行うことにより縮合を完結させることもできる。反応温度は0℃ないし溶媒の還流温度である。

【0134】

なお、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリーボディとして得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

【0135】

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）、有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩等である。

【0136】

本発明にかかる前記式(I)ないし(III)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸收促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固体パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油

、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・プロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

【0137】

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、

pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

【0138】

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約 $30\mu g$ ないし $1000mg$ 、好ましくは $100\mu g$ ないし $500mg$ 、さらに好ましくは $100\mu g$ ないし $100mg$ を、注射投与で約1ないし $3000\mu g/kg$ 、好ましくは3ないし $1000\mu g/kg$ を、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

【発明の実施の形態】

【0139】

[実施例]

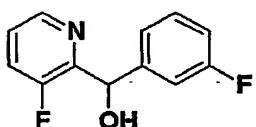
以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲内において様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

【0140】

製造例 1-a

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノール

【化101】



窒素雰囲気下、ジアザビシクロ [2. 2. 0] オクタン 9. 75 g の乾燥ジエチルエーテル 150 mL 溶液を -40℃ に冷却し、1. 56 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 56 mL を加え、-20℃ で 1 時間攪拌した。-60℃ に冷却し、3-フルオロピリジン 6. 9 mL を滴下し、-60℃ で 1 時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 9. 2 mL を滴下した。1 時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、室温に戻した。有機層を抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4）で精製分離し、標記化合物 12. 6 g を無色針状結晶として得た。

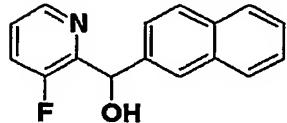
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.98 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.10 (1H, bd, J = 9.8 Hz), 7.20 (1H, bd, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, dt, J = 5.5, 8.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 4.9, 8.8 Hz), 8.39 (1H, dt, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.2, 4.9 Hz).

【0141】

製造例 2-b

(3-フルオロピリジン-2-イル) -ナフタレン-2-イルメタノール

【化102】



製造例 1-a と同様な方法で、3-フルオロピリジン 5.2 m l、2-ナフトアルデヒド 10.2 g を原料として標記化合物 3.8 g を淡黄色針状結晶として得た。

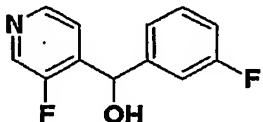
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.17 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 4.9, 8.6 Hz), 7.36 (1H, dt, J = 1.0, 8.6 Hz), 7.42-7.50 (3H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, s), 8.45 (1H, dt, J = 1.0, 4.9 Hz).

【10142】

製造例 3-c

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) -メタノール

【化103】



窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 6.1 m l の乾燥テトラヒドロフラン 10.0 m l 溶液を -70 °C に冷却し、1.56 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 2.8 m l を加え、0 °C で 15 分間攪拌した。-70 °C に冷却後、3-フルオロピリジン 3.4 m l を滴下し、同温で 4 時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 4.8 m l を滴下した。1 時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、室温に戻した。有機層を抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、ジイソプロピルエーテルで再結晶化することにより、標記化合物 7.1 g を無色立方晶として得た。

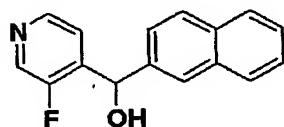
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.70–3.10 (1H, bs), 6.13 (1H, s), 7.00 (1H, ddd, J = 0.9, 1.7, 8.3 Hz), 7.13 (1H, dt, J = 1.7, 9.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 0.9, 8.3 Hz), 7.32 (1H, dt, J = 5.8, 8.3 Hz), 7.57 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.5 Hz).

【0143】

製造例 4-d

(3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イルメタノール

【化104】



製造例と同様な方法で、3-フルオロピリジン 5.2 ml、2-ナフトアルデヒド 10.2 g を原料として標記化合物 17.0 g を無色粉末として得た。

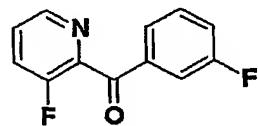
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.89 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.44–7.51 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.80–7.85 (3H, m), 7.87 (1H, bs), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, dt, J = 1.0, 4.9 Hz).

【0144】

製造例 5-a

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) メタノン

【化105】



製造例 1-a で得た (3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) メタノール 12.6 g のジクロロメタン 30 ml、トルエン 30 ml の混合溶液に活性化二酸化マンガン 10.0 g を加え、8 時間加熱還流した。反応終了後、二酸化マンガンをセライト濾去した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 12.1 g を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (1H, ddt, J = 1.4, 2.8, 7.9 Hz), 7.47

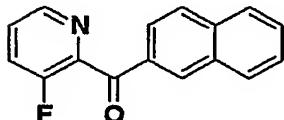
(1H, dt, $J = 5.3, 7.9$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 4.5, 9.0$ Hz), 7.61 (1H, dt, $J = 1.4, 9.0$ Hz), 7.66 (1H, ddd, $J = 1.4, 2.8, 9.2$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz), 8.54 (1H, dt, $J = 1.4, 4.5$ Hz).

【0145】

製造例 6-b

(3-フルオロピリジン-2-イル) -ナフタレン-2-イルメタノン

【化106】



(3-フルオロピリジン-2-イル) -ナフタレン-2-イルメタノール 3

8 g を製造例 5-a に従い、標記化合物 3. 4 g を無色針状結晶として得た。

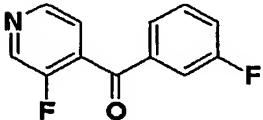
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (1H, dt, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 4.6, 8.8$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J = 1.3, 8.8$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 1.3, 7.4$ Hz), 7.90 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.91 (1H, bd, $J = 7.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.58 (1H, dt, $J = 1.3, 4.6$ Hz).

【0146】

製造例 7-c

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) -メタノン

【化107】



(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) -メタノール

3. 5 g を製造例 5-a に従い、標記化合物 3. 5 g を無色針状結晶として得た

。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, bt, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.50 (1H, dt, $J = 5.4, 7.8$ Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 8.62 (1H, d

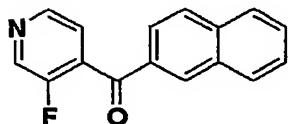
d, J = 1.1, 4.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.1 Hz).

【0147】

製造例 8-d

(3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イルメタノン

【化108】



(3-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イルメタノール 1.7

0 g を製造例 5-a に従い、標記化合物 1.5. 1 g を無色針状結晶として得た。
。

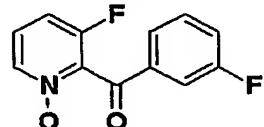
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (1H, dd, J = 4.6, 5.5 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.3, 7.4 Hz), 7.66 (1H, dt, J = 1.3, 7.4 Hz), 7.93 (2H, bd, J = 7.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 1.5, 8.9 Hz), 8.22 (1H, bd, J = 1.5 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 1.3, 4.6 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.3 Hz).

【0148】

製造例 9-a

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル) - (3-フルオロフェニル) メタノン

【化109】



製造例 5-a で得られた (3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) メタノン 3.0 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下で 3-クロロ過安息香酸 3.6 g を加え、反応液を 6 時間加熱還流した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=19:1）で精製分離し、標記化合物2. 1 g を無色針状結晶として得た。

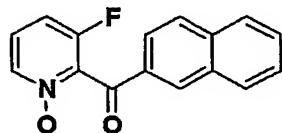
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (1H, ddd, J = 0.7, 6.7, 8.9 Hz), 7.35 (1H, ddt, J = 1.2, 2.6, 8.0 Hz), 7.40 (1H, dt, J = 6.7, 8.9 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 5.4, 8.0 Hz), 7.58 (1H, ddd, J = 1.2, 2.6, 8.9 Hz), 7.62 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.14 (1H, dt, J = 0.7, 6.7 Hz).

【0149】

製造例10-b

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル) -ナフタレン-2-イルメタノン

【化110】



(3-フルオロピリジン-2-イル) -ナフタレン-2-イルメタノン1. 5 g を製造例9-a に従い、標記化合物0. 8 g を無色針状結晶として得た。

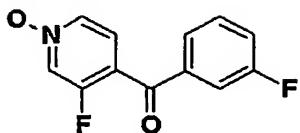
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (1H, ddd, J = 0.8, 6.5, 8.8 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 6.5, 8.8 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 1.4, 7.4 Hz), 7.63 (1H, dt, J = 1.4, 7.4 Hz), 7.89 (1H, bd, J = 7.4 Hz), 7.91 (1H, bd, J = 7.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 1.5, 8.8 Hz), 8.18 (1H, dt, J = 0.8, 6.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【0150】

製造例11-c

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) -(3-フルオロフェニル) -メタノン

【化111】



(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) -メタノン 1

. 8 g を製造例 9-a に従い、標記化合物 1. 65 g を無色針状結晶として得た

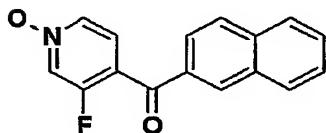
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (1H, ddt, J = 1.2, 2.5, 8.1 Hz), 7.48–7.59 (4H, m), 8.13 (1H, ddd, J = 1.0, 1.5, 6.8 Hz), 8.20 (1H, dt, J = 1.5, 5.3 Hz).

〔0151〕

製造例 1.2-d

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン

【化112】



(3-フルオロピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン 1.5 g を製造例 9-a に従い、標記化合物 1.3 g を無色粉末として得た。

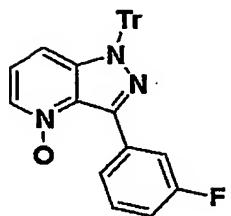
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, dd, J = 6.8, 7.8 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.68 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.93 (1H, bd, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, bd, J = 7.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, ddd, J = 0.6, 1.8, 6.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 1.8, 5.0 Hz), 8.26 (1H, s).

10152

製造例 1 3-a

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-オキシド

【化113】



製造例9-aと同様な方法で3-(3-(フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン480mgから、標記化合物250mgを無色粉末として得た。

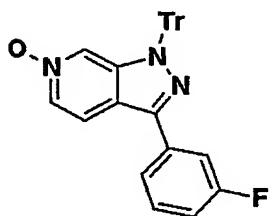
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 6.2, 8.8 Hz), 7.17-7.24 (6H, m), 7.29-7.39 (10H, m), 7.42 (1H, dt, J = 6.2, 8.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, bd, J = 11.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 6.2 Hz).

【0153】

製造例14-c

3-(3-(フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-オキシド

【化114】



製造例9-aと同様な方法で3-(3-(フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン300mgから、標記化合物285mgを無色粉末として得た。

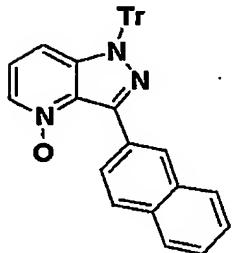
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.18-7.24 (6H, m), 7.28 (1H, dt, J = 2.5, 8.0 Hz), 7.33-7.42 (9H, m), 7.55 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.61 (1H, ddd, J = 1.4, 2.5, 10.1 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 1.4, 8.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 1.4, 7.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.1 Hz).

【0154】

製造例 15-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-4-オキシド

【化115】



製造例 9-a と同様な方法で 3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 800 mg から、標記化合物 500 mg を無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-D₆) δ 6.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 5.8, 8.6 Hz), 7.24 (6H, bd, J = 6.9 Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.9 Hz).

【0155】

製造例 16-a

5-フルオロ-6-(3-フルオロベンゾイル)-ピリジン-2-カルボニトリル

【化116】



製造例 9-a で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル) - (3-フルオロフェニル) - メタノン 2. 1 g のアセトニトリル溶液 20 ml に トリメチルシリルシアニド 6. 0 ml、ジメチルカルバモイルクロリド 1. 7 ml を加え、8 時間加熱還流した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：9）で精製分離し、粗製の標記化合物1.0gを無色油状物として得た。

【0156】

製造例17-b

5-フルオロ-6-(ナフタレン-2-カルボニル)-ピリジン-2-カルボニトリル

【化117】



製造例10-bで得られる（3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル）-ナフタレン-2-イルメタノン780mgを製造例16-aと同様に、粗製の標記化合物550mgを淡黄色油状物として得た。

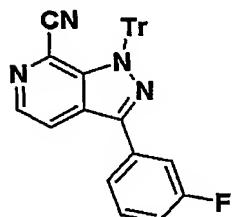
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 9.5 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 3.3, 8.1 Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0157】

製造例18-c

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-カルボニトリル

【化118】



3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-オキシド200mgを製造例16-aに従い、標記化合物1c

5.0 mg を無色粉末として得た。

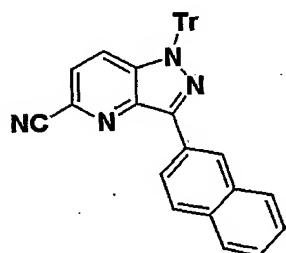
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15–7.21 (6H, m), 7.28–7.39 (10H, m), 7.57 (1H, dt, $J = 6.4, 8.0$ Hz), 7.59 (1H, ddd, $J = 1.3, 2.5, 10.7$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 1.3, 8.0$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.60 (1H, d, $J = 5.7$ Hz).

【0158】

製造例 19-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化119】



製造例 17-b と同様な方法で、3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド 4.80 mg から、標記化合物 3.80 mg を淡黄色結晶として得た。

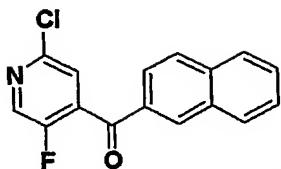
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 6.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.23–7.28 (6H, m), 7.33–7.42 (9H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.92–7.97 (1H, m), 8.02–8.07 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 8.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0159】

製造例 20-d

(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル) -ナフタレン-2-イルメタノン

【化120】



製造例 12-d で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イルメタノン 1.4 g のオキシ塩化リン 10 ml 溶液を窒素雰囲気下 80 °C で 1.5 時間加熱した。反応液を室温に戻し、過剰なオキシ塩化リンを減圧下留去して得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル : n-ヘキサン = 19 : 1）で精製分離し、無色針状結晶として標記化合物 680 mg、無色針状結晶として下記製造例 21-d 記載の (2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イルメタノン 550 mg をそれぞれ得た。

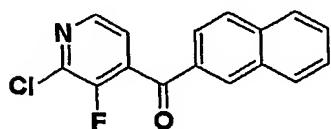
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.21 (1H, bs), 8.45 (1H, s).

【0160】

製造例 21-d

(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イルメタノン

【化121】



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, d,

, $J = 7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.21 (1H, bs), 8.41 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

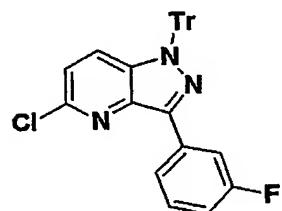
【0161】

製造例 22-b

3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ

[4, 3-b] ピリジン

【化122】



製造例 20-d と同様な方法で、3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド 1.00 mg をトルエン中でオキシ塩化リンを作用し、下記の実施例 23-b 記載の 3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 3.0 mg の無色粉末とともに、粗製の標記化合物 6.0 mg を無色粉末としてそれぞれ得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.03 (1H, dt, $J = 2.5, 8.1$ Hz), 7.17-7.23 (6H, m), 7.24-7.35 (9H, m), 7.40 (1H, dt, $J = 6.0, 8.1$ Hz), 8.10 (1H, ddd, $J = 1.9, 2.5, 10.7$ Hz), 8.25 (1H, bd, $J = 8.1$ Hz).

【0162】

実施例 23-b

3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン

【化123】



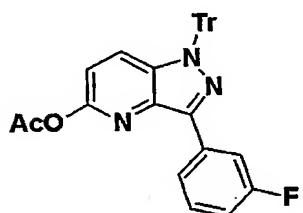
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (1H, ddt, J = 1.2, 2.8, 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, ddd, J = 1.5, 2.8, 10.4 Hz), 8.31 (1H, bd, J = 8.0 Hz), 10.20-10.40 (1H, bs).

【0163】

製造例 24-a

〔3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル〕アセテート

【化124】



製造例 13-a で得られる 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4-オキシド 50 mg を無水酢酸 2 mL に懸濁し、反応液を 80 °C で 15 分加熱した。反応液を室温に戻し、過剰な無水酢酸を減圧下留去して得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 17）で精製分離し、無色粉末として分離困難な標記化合物とともに下記製造例 25-a 記載の [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル] アセテートとの混合物を、生成比約 6 : 4、収量 6.2 mg を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (3H, s), 6.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 2.7, 8.0 Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.34 (9H, m), 7.38 (1H, dt, J = 5.8, 8.0 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 1.8, 2.7, 10.7 Hz), 8.19 (1H, bd, J = 8.0 Hz).

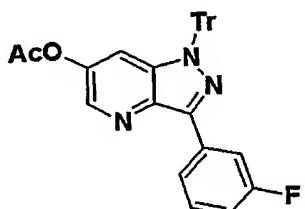
【0164】

製造例 25-a

〔3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-

b] ピリジン-6-イル] アセテート

【化125】



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.23 (3H, s), 6.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dt, J = 2.7, 8.0 Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.34 (9H, m), 7.40 (1H, dt, J = 5.8, 8.0 Hz), 8.14 (1H, ddd, J = 1.8, 2.7, 10.7 Hz), 8.26 (1H, bd, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0165】

実施例26-b

1-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]エタノン

【化126】



製造例22-bで得られた粗製の3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン50mg、トリブチル(1-エトキシビニル)錫35μlをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)10mgを加え、100℃で15分加熱した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸ナトリウムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF10ml-水1mlの混合溶媒に溶解し、5N塩酸0.5mlを加え90℃で10分加熱した。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸ナトリウムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾

燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.5mlを加え室温で5分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸ナトリウムで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=3:7）で精製分離し、無色粉末として標記化合物7mgを得た。

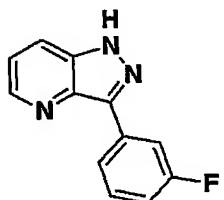
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (3H, s), 7.27 (1H, dt, J = 2.6, 7.9 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 6.3, 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.33 (1H, ddd, J = 1.3, 2.6, 10.4 Hz), 8.40 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 13.82-13.96 (1H, bs).

【0166】

実施例27-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化127】



(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノン1.5gをメタノール5mlに溶解し、ヒドラジン一水和物1.0mlを加え80℃で4時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:4）で精製分離し、標記化合物240mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.21 (1H, dt, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 4.1, 8.6 Hz), 7.55 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.5, 8.6 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.4, 10.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 1.5, 4.1 Hz), 13.47-13.53 (1H, bs).

【0167】

実施例 28-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化128】



製造例 27-a と同様な方法で (3-フルオロピリジン-2-イル) - ナフタレン-2-イル-メタノン 1.2 g から、標記化合物 460 mg を無色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.44 (1H, dd, J = 4.1, 8.8 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, bd, J = 8.8 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 0.6, 8.8 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.69 (1H, dd, J = 0.6, 4.1 Hz), 9.17 (1H, d, J = 1.8 Hz)

【0168】

実施例 29-c

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化129】



(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノン 2.0 g を製造例 27-a に従い、標記化合物 490 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.26 (1H, dt, J = 2.6, 8.2 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 6.6, 8.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 2.6, 10.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 1.2, 5.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.10

(1H, d, J = 1.2 Hz).

【0169】

実施例30-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-
カルボニトリル

【化130】



粗製の5-フルオロ-6-(3-フルオロベンジル)-ピリジン-2-カルボニトリル1.0 g を製造例27-aに従い、標記化合物280mgを淡黄色粉末として得た。

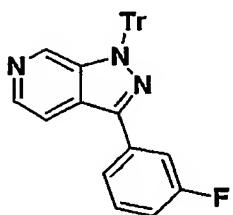
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.28 (1H, dt, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 6.4, 8.0 Hz), 7.98 (1H, dt, J = 8.5 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.4, 10.6 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 13.95-14.20 (1H, bs).

【0170】

製造例31-c

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化131】



製造例29-cで製造した3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン2.43gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液

に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム（油性）80 mg を加え、30分攪拌後、クロロトリフェニルメタン 500 mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、表記化合物 560 mg を無色粉末として得た。

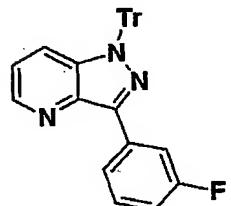
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.24 (6H, m), 7.26 (1H, dt, J = 2.5, 8.1 Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dt, J = 6.4, 8.1 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.4, 2.5, 10.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.78 (1H, dt, J = 1.4, 8.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 1.4, 5.7 Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.7 Hz).

【0171】

製造例 32-a

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化132】



製造例 27-a で製造した 3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 220 mg を製造例 31-c に従い、表記化合物 460 mg を無色粉末として得た。

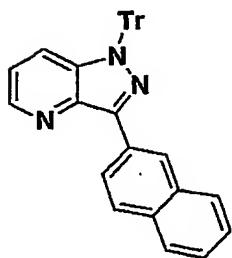
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.6, 8.7 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 2.5, 8.0 Hz), 7.21-7.26 (6H, m), 7.27-7.33 (9H, m), 7.40 (1H, dt, J = 6.4, 8.0 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.5, 10.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 1.8, 4.6 Hz).

【0172】

製造例 33-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化133】



3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン440mg
を製造例31-cに従い、標記化合物800mgを無色粉末として得た。

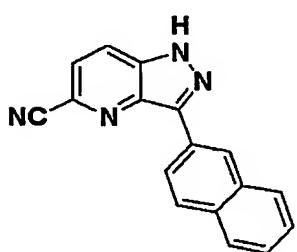
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (1H, dd, J = 1.1, 8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4.2, 8.8 Hz), 7.25-7.34 (15H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 2.3, 7.9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 2.3, 7.9 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 1.1, 4.2 Hz), 9.18 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0173】

実施例34-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化134】



製造例19-bで得られる3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル360mgのジクロロメタン溶液10mlに、室温でトリフルオロ酢酸3mlを加え2時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1)で精製分離し、標記化合物180mgを得た。

無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.53-7.60 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05-8.10 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 1.3, 8.6 Hz), 9.02 (1H, d, J = 1.3 Hz), 14.02-14.13 (1H, bs).

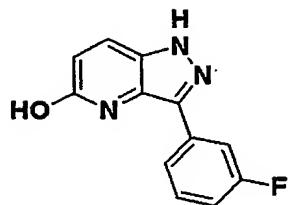
標記化合物は以下に示す別法による合成も実施した。製造例17-bで得られる粗製の5-フルオロ-6-(ナフタレン-2-カルボニル)-ピリジン-2-カルボニトリル550mgを出発原料として、製造例27-aに準じた方法で標記化合物3mgを得た。

【0174】

実施例35-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-オール

【化135】



製造例24-aで得られる [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル] アセテートと [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル] アセテートの混合物62mgを製造例34-bに準じた方法で処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1~1:0）で精製分離し、無色粉末として高極性成分である標記化合物10mgを、下記実施例36-aに記載の無色粉末として低極性成分である [3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル] アセテート10mgとともに得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.60 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 2.6, 8.0 Hz), 7.52 (1H, dt, J = 5.9, 8.0 Hz), 7.56 (1H, bd, J = 10.4 Hz

), 7.62 (1H, bd, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.6 Hz).

【0175】

実施例 36-a

〔3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル〕・アセテート

【化136】



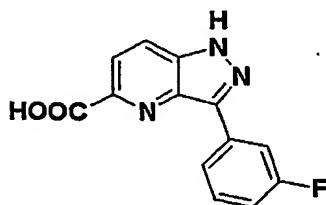
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.38 (3H, s), 7.12 (1H, dt, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 6.1, 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.21 (1H, dd d, J = 1.6, 2.7, 10.4 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0176】

実施例 37-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化137】



3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル 140 mg を水 1 ml、濃硫酸 1 ml、冰酢酸 1 ml の混合溶液に加え、100℃で3時間加熱した。反応液に氷冷水 25 ml を加え、炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を冷水で洗浄し、減圧下で乾燥した。粗製の標記化合物 150 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.17 (1H, dt, J = 2.8, 8.1 Hz), 7.52 (1H,

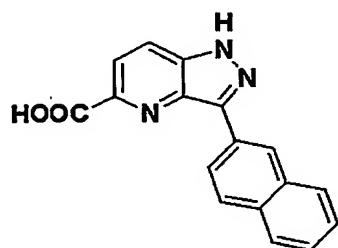
δ t, $J = 6.8, 8.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.40 (1H, bd, $J = 11.3$ Hz).

【0177】

実施例38—b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化138】



実施例34—bで得られた3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル180mgを、実施例37—aに準じた方法で処理し、無色粉末として標記化合物150mgを得た。

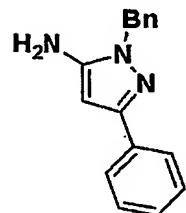
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.51-7.59 (2H, m), 7.95 (1H, bd, $J = 7.9$ Hz), 8.03 (1H, bd, $J = 7.9$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.63 (1H, dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz), 9.18 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 13.12-13.27 (1H, bs), 13.81 (1H, s).

【0178】

製造例39—e

2-ベンジル-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルアミン

【化139】



α -シアノアセトフェノン2.9gおよびベンジルヒドラジンニ塩酸塩3.9gをエタノール50mlに懸濁した。反応液に室温でトリエチルアミン6.0ml

を加え、加熱還流を4時間した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）で精製分離し、標記化合物4. 1gを黄色針状粉末として得た。

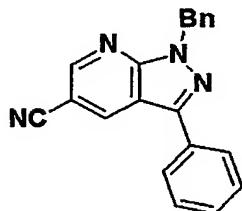
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.40 (2H, bs), 5.28 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0179】

製造例 40-e

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化140】



2-シアノ-3, 3-ジメトキシ-1-プロペノレート ナトリウム1. 65 g をメタノール30mLに懸濁し、反応液に室温で製造例39-eで得られた2-ベンジル-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イルアミン2. 5g、濃塩酸1. 5mLを順次加え、3時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：9）で精製分離し、標記化合物0. 8gを無色粉末として得た。

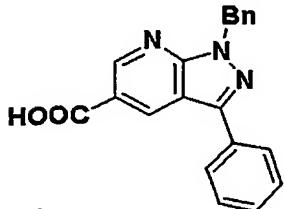
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (2H, s), 7.28-7.37 (3H, m), 7.43 (2H, bd, J = 7.2 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.91 (2H, bd, J = 7.2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.9 Hz).

【0180】

製造例 41-e

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化141】



実施例3 7-aと同様な方法で3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル600mgを原料として、標記化合物500mgを無色粉末として得た。

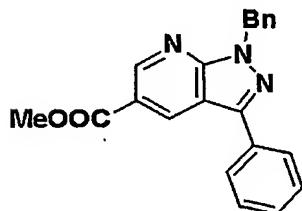
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.78 (2H, s), 7.24-7.30 (5H, m), 7.47 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0181】

製造例4 2-e

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

【化142】



実施例4 1-eで得られる1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸100mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、炭酸カリウム60mg、ヨウ化メチル30μlを加え一昼夜室温で攪拌した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、ジイソプロピルエーテルで結晶化し標記化合物100mgを淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.00 (3H, s), 5.80 (2H, s), 7.25-7.34 (3H

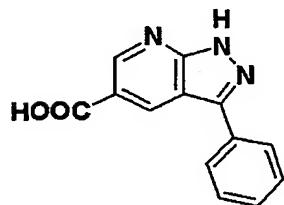
, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.22 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0182】

実施例43-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化143】



製造例42-eで得られた1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸100mgを硫酸2ml、酢酸4ml、水2mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下でクロム酸300mgを加えた。反応液を70°Cで1時間加熱し、反応液を室温に戻し、炭酸水素ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、標記化合物60mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.20-13.35 (1H, bs), 14.18 (1H, s).

【0183】

実施例44-e

実施例43-eで得られた3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸300mgをN,N-ジメチルホルムアミド溶液5mlに溶解し0.5mlずつ10本の試験管に分注した。各々の試験管に種々の1規定アミンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液130μl、1規定の1-ヒドロキシベンズトリアゾールのN,N-ジメチルホルムアミド溶液130μl、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩48mg、ジイソプロピルエチルアミン90μlを順次加え、ソニケーションを10分間施した後、一昼夜静置した。各々の反応液をLC-MS [展開溶媒；0.1%トリフル

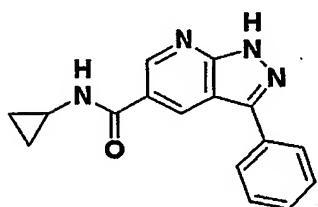
オロ酢酸含有アセトニトリル溶液：0. 1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=1：99～100：0／20分サイクル、流速；20ml／分；YMC Combiprep ODS-AM、20mmΦ×50mm (Long)]により分離精製し、窒素を吹き付け、溶媒を除去して被験化合物を得た。

【0184】

実施例45-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸シクロプロピルアミド

【化144】



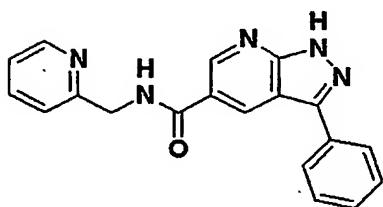
MS (ESI) m/z 279 MH⁺

【0185】

実施例46-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド

【化145】



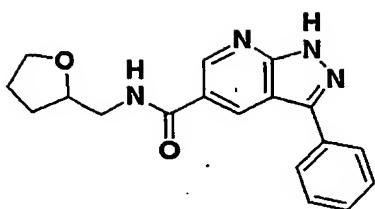
MS (ESI) m/z 330 MH⁺

【0186】

実施例47-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

【化146】

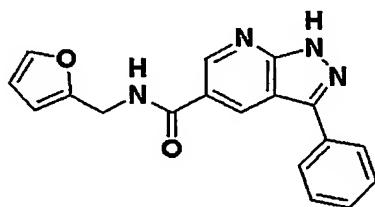
MS (ESI)m/z 323 MH⁺

【0187】

実施例4 8-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド

【化147】

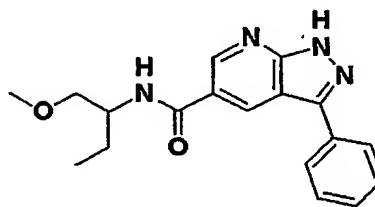
MS (ESI)m/z 319 MH⁺

【0188】

実施例4 9-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(1-メトキシメチル-プロピル)-アミド

【化148】

MS (ESI)m/z 325 MH⁺

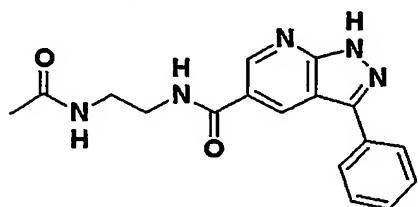
【0189】

実施例5 0-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(2-

-アセチルアミノーエチル) -アミド

【化149】

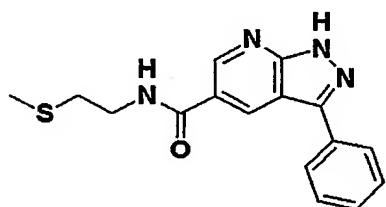


MS (ESI)m/z 324 MH⁺

【0190】実施例51-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2
-メチルスルファニルエチル) -アミド

【化150】



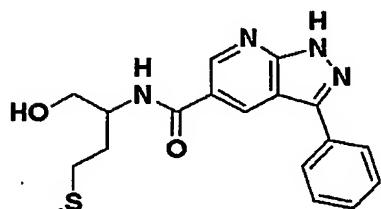
MS (ESI)m/z 313 MH⁺

【0191】

実施例52-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1
-ヒドロキシメチル-3-メチルスルファニルプロピル) -アミド

【化151】

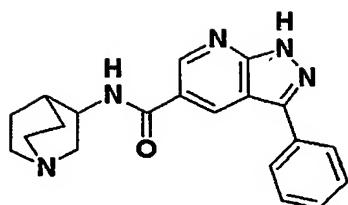


MS (ESI)m/z 357 MH⁺

【0192】実施例53-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1
-アザービシクロ[2.2.2]オクトー-3-イル) -アミド

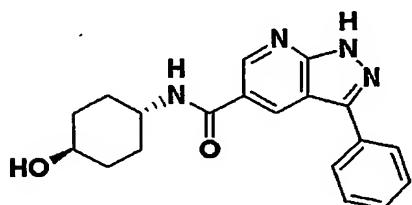
【化152】

MS (ESI)m/z 348 MH⁺

【0193】実施例54-e

3-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド

【化153】

MS (ESI)m/z 337 MH⁺

【0194】

実施例55-a

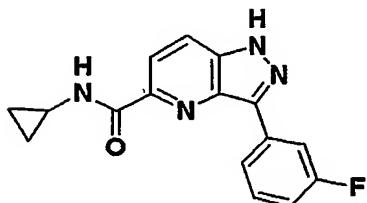
実施例37-aで得られた3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を、実施例44-eと同様に種々のアミンと縮合し以下の被験化合物を得た。

【0195】

実施例56-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

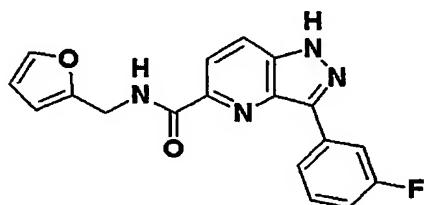
【化154】



MS (ESI)m/z 297 MH⁺【0196】

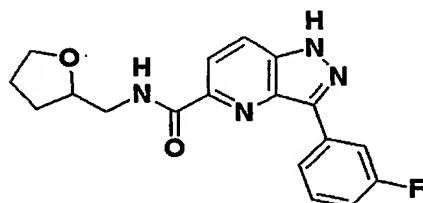
実施例 57-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化155】MS (ESI)m/z 337 MH⁺【0197】

実施例 58-a

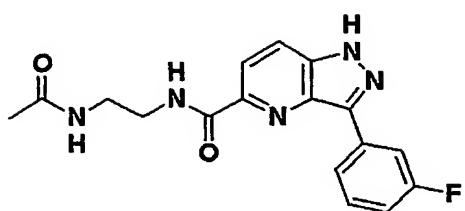
3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロラン-2-イルメチル)-アミド

【化156】MS (ESI)m/z 340 MH⁺【0198】

実施例 59-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル)-アミド

【化157】



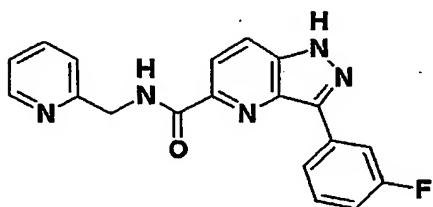
MS (ESI) m/z 342 MH⁺

1.0199

実施例 6.0-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド

【化158】



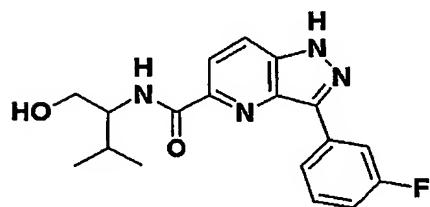
MS (ESI) m/z 348 MH⁺

10200

実施例 6 1-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-アミド

【化159】



MS (ESI) m/z 343 MH^+

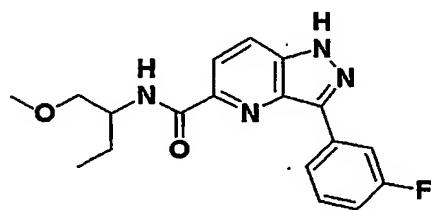
102011

実施例 6.2-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-

カルボン酸(1-メトキシメチルプロピル)-アミド

【化160】

MS (ESI)m/z 343 MH⁺

【0202】

実施例63-b

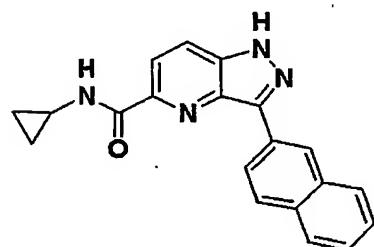
実施例38-bで得られた3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を、実施例44-eと同様に種々のアミンと縮合し以下の被験化合物を得た。

【0203】

実施例64-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化161】

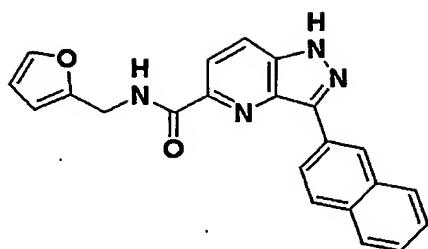
MS (ESI)m/z 329 MH⁺

【0204】

実施例65-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド

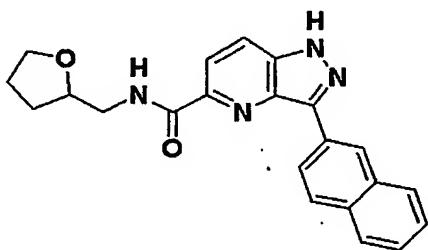
【化162】

【0205】

実施例 6 6 - b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロラン-2-イルメチル) アミド

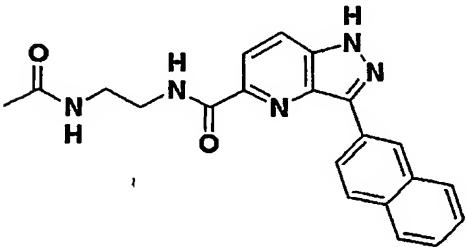
【化163】

MS (ESI) m/z 373 MH⁺【0206】

実施例 6 7 - b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル) アミド

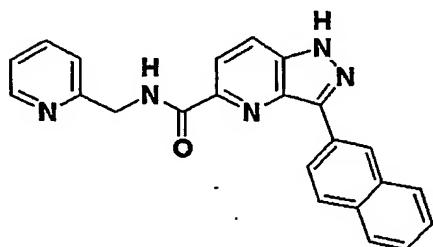
【化164】

MS (ESI) m/z 374 MH⁺

【0207】

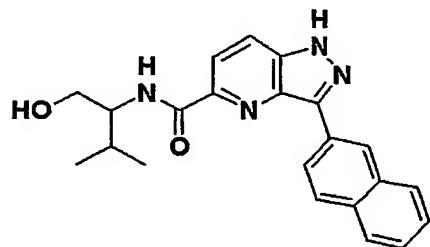
実施例68-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) アミド

【化165】MS (ESI)m/z 380 MH⁺【0208】

実施例69-b

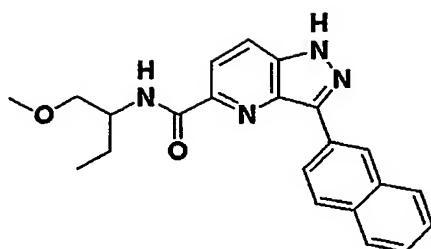
3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) アミド

【化166】MS (ESI)m/z 375 MH⁺【0209】

実施例70-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-メトキシメチルプロピル) アミド

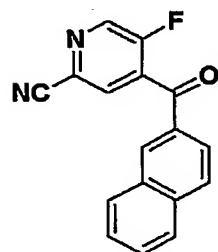
【化167】

MS (ESI)m/z 375 MH⁺【0210】

製造例 71-d

5-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル

【化168】



製造例 12-d により得られた (3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) ナフタレン-2-イルメタノン 300 mg のアセトニトリル 3 ml 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド 0.30 ml、ジメチルカルバミルクロリド 0.51 ml を加えて、1日加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) で精製分離し、標記化合物 11 mg を無色結晶物として得た。

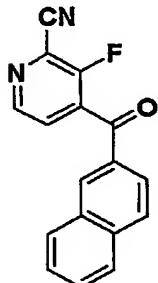
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, ddd, J = 0.8, 7.2, 8.0 Hz), 7.68 (1H, ddd, J = 0.8, 7.2, 8.0 Hz), 7.88-8.00 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s).

【0211】

製造例 72-d

3-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル

【化169】



(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)ナフタレン-2-イルメタノン 300 mg より製造例 71-d の方法で、標記化合物 230 mg を無色結晶物として得た。

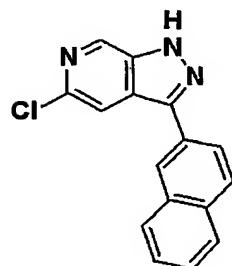
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, ddd, J = 0.8, 7.2, 8.0 Hz), 7.68 (1H, ddd, J = 0.8, 7.2, 8.0 Hz), 7.71 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88-8.00 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.73 (1H, dd, 0.8, 4.8 Hz).

【0212】

実施例 73-d

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化170】



製造例 20-d により得られた (2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)ナフタレン-2-イルメタノン 500 mg のピリジン 5 ml 溶液に室温でヒドラジン-水和物 0.26 ml を加えて、1日加熱還流した。減圧下濃縮し、析出した結晶を水、酢酸エチルで順次洗浄し、標記化合物 350 mg を淡黄色結晶

物として得た。

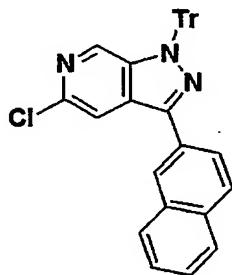
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.54 (1H, td, J = 1.6, 7.2 Hz), 7.57 (1H, t d, J = 1.6, 7.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.61 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0213】

製造例 74-d

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化171】



製造例 73-d により得られた 5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン 320 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に室温で水素化ナトリウム 55 mg を加えて、同温で 15 分間攪拌した。同温で塩化トリチル 335 mg を加えて、同温で 1 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル懸濁液を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、水で 1 回洗浄した後、結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 335 mg を無色結晶物として得た。

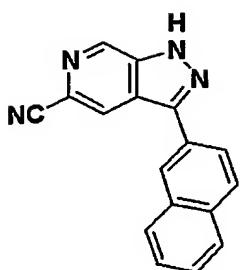
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.24-7.41 (15H, m), 7.48 (1H, s), 7.51-7.59 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.57 (1H, s).

【0214】

実施例 75-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルボニトリル

【化172】



製造例 7 1 により得られた 5-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル 1 1 mg より製造例 2 7-a の方法で、標記化合物 9 mg を無色結晶物として得た。

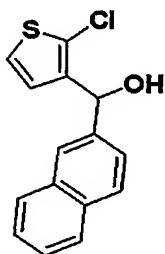
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.58 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.12 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0215】

製造例 7 6-f

(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノール

【化173】



窒素雰囲気下、1. 57 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 3. 2 ml のジエチルエーテル 7 ml 溶液に -78 ℃ で 3-ブロモ-2-クロロチオフェン 1. 00 g のジエチルエーテル 8 ml 溶液を加え、同温で 1 時間攪拌した。同温で 2-ナフトアルデヒド 0. 87 g を加え、室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2 0 ~ 1 : 5）で精製分離し、標記化合物 1. 18 g を無色結晶物として得た。

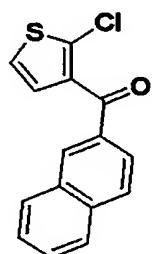
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 0.4, 6.0 Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 0.4 Hz).

【0216】

製造例 77-f

(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノン

【化174】



(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノール 1. 1 g のトルエン 12 mL 溶液に室温で活性化二酸化マンガン 1. 12 g を加え、50℃で1日攪拌した後、二酸化マンガンをセライト濾去した。溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 50）で精製分離し、標記化合物 0. 61 g を無色油状物として得た。

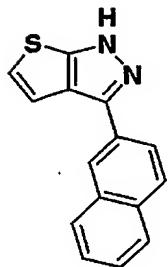
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.55 (1H, ddd, J = 1.6, 7.2, 8.0 Hz), 7.61 (1H, ddd, J = 1.6, 7.2, 8.0 Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 7.96 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 0.8 Hz).

【0217】

実施例 78-f

3-ナフタレン-2-イル-1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール

【化175】



(2-クロロチオフェン-3-イル)ナフタレン-2-イルメタノン0.61gのエタノール6ml溶液に室温でヒドラジン-水和物0.12mlを加え、2日加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3.0~1:5)で精製分離し、標記化合物3.2mgを無色結晶物として得た。

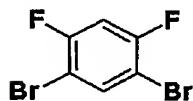
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.37 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.51 (1H, td, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.55 (1H, td, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.98-8.09 (3H, m), 8.42 (1H, s).

【0218】

製造例 79-g

1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン

【化176】



氷冷下、1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン25.35gの濃硫酸100ml溶液に、N-ブロモスクシンイミド25.7gを加え、同温で30分間、室温で2日間攪拌した。氷冷後、反応液に氷を加え、ジエチルエーテル300mlで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン)で精製分離し、標記化合物34.6gを、無色油状物として得た。

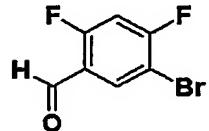
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, t, $J = 6.8$ Hz)

【0219】

製造例 80-g

5-ブロモ-2,4-ジフルオロベンズアルデヒド

【化177】



窒素雰囲気下、 -78°C 下に、製造例 79-g で得られた 1, 5-ジブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン 34.0 g のジエチルエーテル 250 ml 溶液に、1.58 M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 83 ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に、N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml を滴下した後、同温で 30 分間攪拌した。反応液に、冰酢酸 20 ml、水 300 ml を順次加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、0.2 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 49 : 1) で精製分離し、標記化合物 21.4 g を、淡黄色油状物として得た。

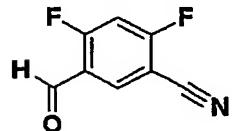
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (1H, dd, $J = 8.0, 9.6$ Hz), 8.11 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 10.24 (1H, s)

【0220】

製造例 81-g

2,4-ジフルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル

【化178】



製造例 80-g で得られた 5-ブロモ-2,4-ジフルオロベンズアルデヒド

21. 4 g の N-メチル-2-ピロリドン 120 ml 溶液に、シアノ化銅 1.0 g を加え 175°C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルを加え不溶物をセライト濾去した。有機層を水（3回）、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1）で精製分離し、標記化合物 9.87 g を、淡黄色結晶として得た。

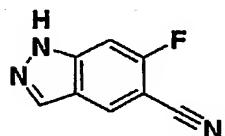
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (1H, dd, J = 8.4, 9.6 Hz), 8.25 (1H, t, J = 7.2 Hz), 10.27 (1H, s)

【0221】

製造例 82-g

6-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化179】



製造例 81-g で得られた 2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル 2.50 g をピリジン 15 ml に溶解し、ヒドラジン一水和物 4.0 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。ピリジンを減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 200 ml およびテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、シリカゲルパッド (4 cm 径 × 3 cm) に通した後、溶媒を減圧下に留去して標記化合物 1.63 g を、山吹色結晶として得た。

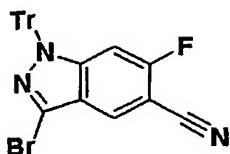
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.66 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 6.0 Hz), 13.68 (1H, s)

【0222】

製造例 83-g

3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化180】



室温下、製造例82-gで得られた6-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル1.25gのN, N-ジメチルホルムアミド12m1溶液に、N-ブロモスクシンイミド1.52gを加え、同温で1晩攪拌した。反応液を酢酸エチル120m1に加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水(2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド15m1に溶解した。氷冷下に、トリチルクロリド2.16g、60%水素化ナトリウム310mgを順次加え、同温で10分間さらに室温で20分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル120m1で抽出した。有機層を、水(2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、シリカゲルパッド(4cm径X3cm)に通した後、溶媒を減圧下に留去して得られた粗結晶を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物1.55gを淡黄色結晶として得た。

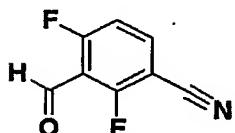
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.17 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.13 - 7.22 (6H, m), 7.32 - 7.42 (9H, m), 8.44 (1H, d, J = 6.4 Hz)

【0223】

製造例84-h

2, 4-ジフルオロー-3-ホルミルベンゾニトリル

【化181】



窒素雰囲気下、氷冷下にN, N-ジイソプロピルアミン11.1gのテトラヒドロフラン100m1溶液に1.6M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液66m1を加え、同温で20分間攪拌した。-78℃に冷却後、2, 4-ジフル

オロベンゾニトリル 13. 9 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド 8. 6 ml を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応液に、冰酢酸 20 ml を加えた後、水 200 ml を加え、ジエチルエーテルで二回抽出した。有機層を、0. 2 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗結晶を、ジエチルエーテル-n-ヘキサンでトリチュレーションし、標記化合物 8. 61 g を山吹色結晶として得た。

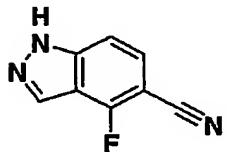
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.53 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, d dd, J = 6.0, 7.2, 8.8 Hz), 10.17 (1H, s)

【0224】

製造例 85-h

4-フルオロー-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化182】



製造例 84-h で得られた 2, 4-ジフルオロー-3-ホルミルベンゾニトリル 8. 55 g をテトラヒドロフラン 40 ml およびメタノール 40 ml に溶解し、ヒドラジン一水和物 5. 1 ml を加え室温で 3 日間攪、50 °C で 3 時間、70 度で 3 時間拌した。反応液に氷水 150 ml を加え、酢酸エチル 300 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml を加え、不要物を濾去した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 9 - 1 : 4）で精製分離し、標記化合物 509 mg を、山吹色結晶として得た。さらに、不純物との混合部分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 4 - 1 : 0）で再度精製し、標記化合物 1. 80 g を山吹色結晶として得た。

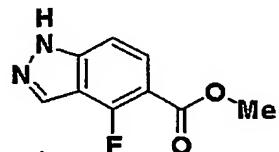
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.0, 8.8 Hz), 8.45 (1H, s), 13.94 (1H, s)

【0225】

製造例 8 6-h

4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化183】



製造例 8 5-h で得られた 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.65 g に氷酢酸 8 ml、水 8 ml、濃硫酸 16 ml を加え 110 °C で 4 時間攪拌した。放冷後、氷水 150 ml を加え、析出したカルボン酸を濾取した。氷冷下、得られたカルボン酸の N, N-ジメチルホムアミド 12 ml - テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、過剰のジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を加え、同温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 100 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.98 g を山吹色結晶として得た。

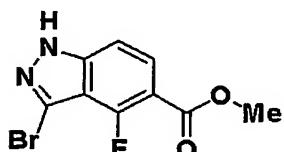
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.87 (3H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 6.8, 8.8 Hz), 8.36 (1H, s), 13.70 (1H, s)

【0226】

製造例 8 7-h

3-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエス
テル

【化184】



室温下、製造例 8 6-h で得られた 4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 2.2 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、N-ブロモスクシンイミド 2.12 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。

溶媒を留去後、残査に酢酸エチル 120 ml を加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 3.0 g を山吹色結晶として得た。

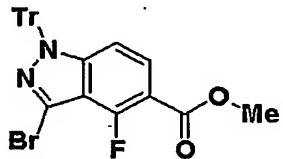
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.88 (3H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 6.4, 8.8 Hz), 14.00 (1H, s)

【0227】

製造例 88-h

3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化185】



氷冷下、製造例 87-h で得られた 3-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 2.99 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、60% 水素化ナトリウム 526 mg を加え 25 分間攪拌した後、トリチルクロリド 3.21 g を加え、同温で 15 分間、さらに室温で 45 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を、水（2回）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 9）で精製分離し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 1.73 g を白色針状晶として得た。

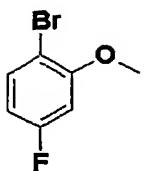
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.83 (3H, s), 6.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 - 7.20 (6H, m), 7.30 - 7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dd, J = 6.8, 8.8 Hz)

【0228】

製造例 89-i

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン

【化186】



2-ブロモ-5-フルオロフェノール 10 g を N, N-ジメチルホルムアミド 105 ml に溶解し、氷冷下に炭酸カリウム 10.9 g とヨードメタン 4.9 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 9.75 g を黄色油状物として得た。

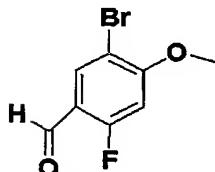
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, td, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 10.4, 2.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 6.0 Hz)

【0229】

製造例 90-i

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

【化187】



製造例 89-i で得られた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 8.4 g をジクロロメタン 200 ml に溶解し、窒素雰囲気下 0 °C で四塩化チタン 21 ml とジクロロメチルメチルエーテル 5.6 ml を加えて、室温で 4 時間 30 分攪拌した。反応液を氷水にゆっくりと注ぎ入れ、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 9.44 g を白色結晶として得た。

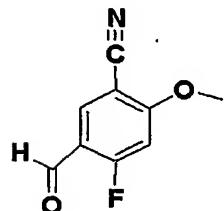
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.97 (3H, s), 6.67 (1H, d, J = 12.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.15 (1H, s.)

【0230】

製造例 91-i

4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル

【化188】



製造例 90-i で得られた 5-プロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド 5.33 g を 1-メチル-2-ピロリドン 7.3 ml に溶解し、シアノ化銅 2.46 g を加え、180°C で 5 時間 30 分攪拌した。放冷後、反応液に水とジエチルエーテルを加え、不溶物をセライト濾去した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 0.983 g を淡黄色結晶として得た。

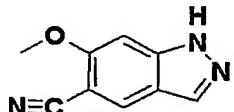
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.17 (1H, s)

【0231】

製造例 92-i

6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化189】



製造例 91-i で得られた 4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル 0.983 g を ピリジン 1.5 ml に溶解し、ヒドラジン一水和物 2.66 ml を加えた。50°C で 2 時間攪拌後水を加え、酢酸エチルで 2 度抽出した。得られた有機層を 1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 0.915 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.99 (3H, s), 7.10 (1H, s), 8.06 (1H,

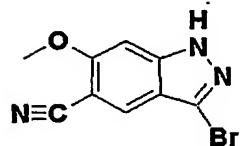
, s), 8.15 (1H, s)

【0232】

製造例 93-i

3-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化190】



製造例 92-i で得られた 6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 0.915 g の N, N-ジメチルホルムアミド 7.5 mL 溶液に、室温下で N-ブロモスクシンイミド 0.986 g を加え、同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.2 g を黄色結晶として得た。

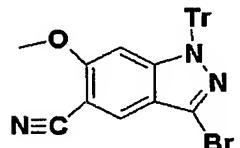
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.00 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.97 (1H, s)

【0233】

製造例 94-i

3-ブロモ-6-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化191】



製造例 93-i で得られた 3-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.2 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 mL 溶液に、氷冷下に水素化ナトリウム 171 mg、トリフェニルメタンクロリド 1.6 g を加え、同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を

減圧下に留去し、標記化合物2. 41 gを茶色結晶として得た。

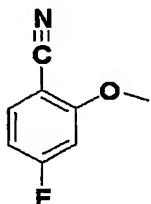
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.36 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.14 - 7.17 (5H, m), 7.24 - 7.32 (10H, m), 7.81 (1H, s)

【0234】

製造例95-j

4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル

【化192】



製造例89-iで得られた1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン1.5 gを1-メチル-2-ピロリドン150 mlに溶解し、シアノ化銅9.9 gを加え、180°Cで5時間攪拌した。放冷後、反応液を14%アンモニア水溶液500 mlに注ぎ入れ、45分間攪拌した後、ジエチルエーテル150 mlを加えて更に10分間攪拌した。不溶物をセライト濾去後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を希アンモニア水、5N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物10.1 gを白色結晶として得た。

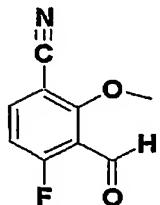
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 6.67 - 6.74 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 6.0, 8.4$ Hz)

【0235】

製造例96-j

4-フルオロ-3-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル

【化193】



窒素雰囲気下、 -78°C でN, N-ジイソプロピルアミン10.7gのテトラヒドロフラン150m1溶液に2.66M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液40m1を加え、同温で1時間15分攪拌後、製造例95-jによって得られる4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル14.5gのテトラヒドロフラン50m1溶液を滴下した。同温で2時間攪拌した後、N-ホルミルビペリジン11.94gを加えた。同温で40分攪拌後、同温で酢酸20m1を加え、室温で水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を0.2N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物6.4gを淡黄色結晶として得た。

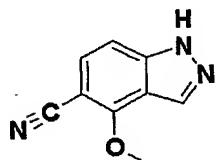
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (3H, s), 6.99 (1H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J = 5.6, 8.8 \text{ Hz}$), 10.34 (1H, s).

【0236】

製造例97-j

4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボニトリル

【化194】



製造例92-i の方法に準じて、4-フルオロ-3-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル6.4gから、標記化合物6.03gを黄色結晶として得た。

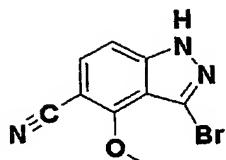
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.37 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 13.61 (1H, bs)

【0237】

製造例98-j

3-プロモ-4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボニトリル

【化195】



製造例93-i の方法に準じて、4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 7.2 mg から、標記化合物 6.9 mg を白色結晶として得た。

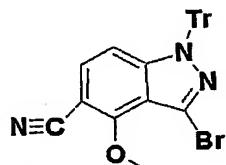
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.15 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 13.94 (1H, bs)

【0238】

製造例99-j

3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化196】



製造例94-i の方法に準じて、3-ブロモ-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 6.9 mg から、標記化合物 15.0 mg を茶色オイルとして得た。

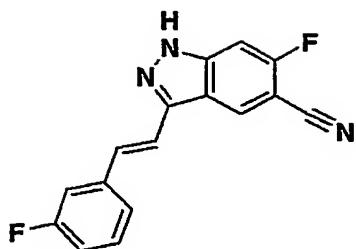
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (3H, s), 6.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 - 7.32 (15H, m)

【0239】

実施例100-g

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化197】



製造例 8 3 — g で得られた、3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 35 g の N, N-ジメチルホルムアミド 9 mL 溶液に、3-フルオロースチレン 685 mg、2-(ジ-tert-ブチルフォスフィノ)ビフェニル 167 mg、酢酸パラジウム(II) 63 mg、トリエチルアミン 1. 95 mL を順次加え、80°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、粗カップリング体 2. 75 g を得た。得られた粗カップリング体をジクロロメタン 9 mL に懸濁し、トリフルオロ酢酸 3 mL、トリイソプロピルシラン 0. 5 mL を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 mL、酢酸エチル 90 mL、テトラヒドロフラン 10 mL の攪拌混合溶液に注いだ。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 19 ~ 1 : 9）で精製分離し、標記化合物 645 mg を、山吹色結晶として得た。

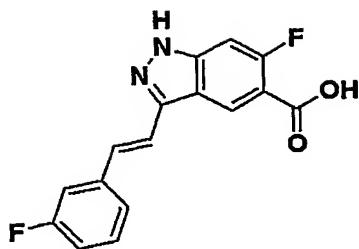
¹H-NMR (400 MHz, CD₃-OD) δ 7.08 (1H, dt, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.44 (1H, dt, J = 5.6, 7.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.48 7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 6.0 Hz)

【0240】

実施例 101 — g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化198】



実施例 100-g で得られた 6-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-カルボニトリル 544 mg の酢酸 2 ml と水 3 ml の懸濁液に、濃硫酸 6 ml を加え、110℃で 12 時間攪拌した。放冷後、反応液に氷を加え、酢酸エチル 200 ml とテトラヒドロラン 50 ml の混合溶媒で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 491 mg を淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.12 (1H, dt, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.42 (1H, dt, J = 5.6, 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.75 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.02 (1H, br s), 13.50 (1H, s).

【0241】

実施例 102-g ~ 107-g の化合物は、以下の合成法で合成した。

実施例 101-g で合成した 6-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-カルボン酸を、N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.5 当量の種々のアミンの 1M ジメチルホルムアミド溶液、2 当量の 1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の 1M ジメチルホルムアミド溶液、および 2 当量の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC·HCl) を順次加え、室温で一夜攪拌した。この反応液を、LC-MS [展開溶媒；0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液 : 0.1% トリフルオロ酢酸含有水溶液 = 20 : 80 ~ 80 : 20、10 分サイクル、流速

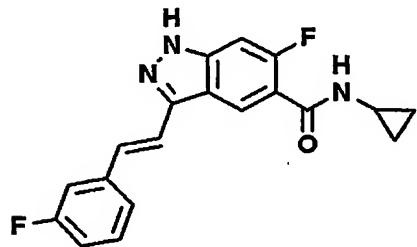
; 30 ml/分、カラム; Wakopak Combi ODS、20 mmΦ x 50 mm (Long)]により精製分離し、実施例化合物を得た。

【0242】

実施例102-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化199】



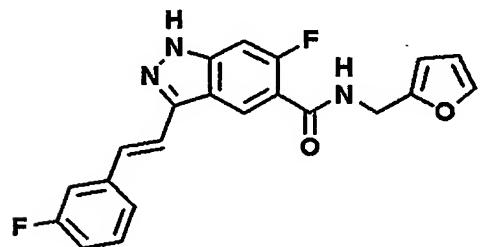
MS (ESI) m/z 340 MH⁺

【0243】

実施例103-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化200】



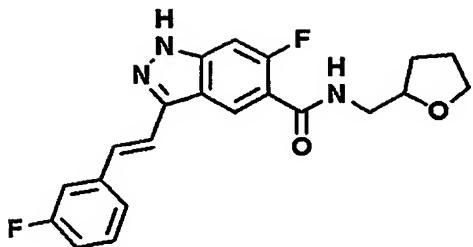
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0244】

実施例104-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）-アミド

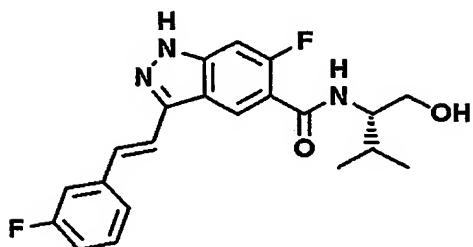
【化201】

MS (ESI) m/z 384 MH⁺【0245】

実施例105-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

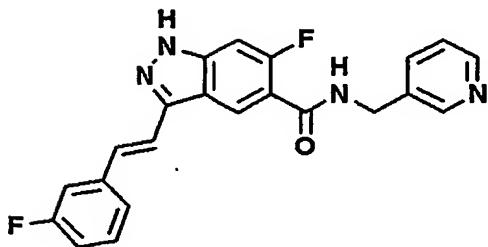
【化202】

MS (ESI) m/z 386 MH⁺【0246】

実施例106-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（ピリジン-3-イルメチル）-アミド

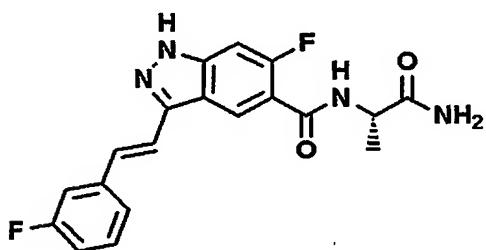
【化203】



MS (ESI) m/z 391 MH⁺【024.7】

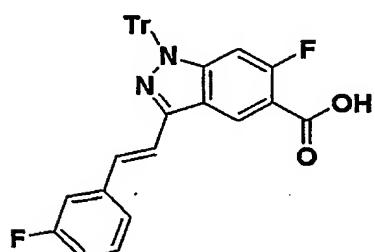
実施例 107-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイル-エチル]-アミド

【化204】MS (ESI) m/z 763 2M+Na⁺【024.8】

製造例 108-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化205】

氷冷下、実施例 101-g で得られた 6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 350 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、60% 水素化ナトリウム 1.03 mg を加え、30 分間攪拌した後、トリチルクロリド 390 mg を加え、同温で 20 分間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル 80 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン=1：9）で精製分離し、標記化合物370mgを、山吹色結晶として得た。

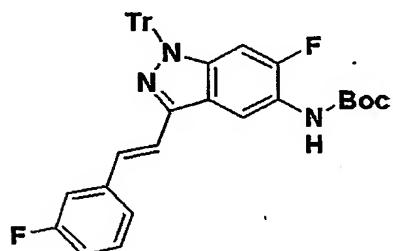
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.95 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.05 7.40 (18H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.16 (1H, br s)

【0249】

製造例 109-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルカルバミック酸 tert-ブチルエステル

【化206】



製造例 108-g で得られた 6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 369mg のトルエン 6ml 懸濁液に、トリエチルアミン 69mg、2-メチル-2-プロパノール 0.15ml、ジフェニル燐酸アジド 187mg を加え、80℃で 7.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 10ml を加えた後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：トルエン=1：1）で精製分離し、標記化合物 102mg を、白色非結晶粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.44 (9H, s), 5.99 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.11 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.16 - 7.45 (17H, m), 7.50 (1

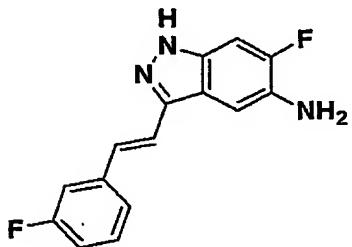
H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 10.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.86 (1H, s)

【0250】

実施例110-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミン

【化207】



製造例109-gで得られた {6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル} カルバミック酸 *t* *e* *r* *t*-ブチルエステル 9.6 mg の 95% トリフルオロ酢酸 1 mL 溶液を、室温下に 1 時間 20 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 20 mL で抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 1）で精製分離し、標記化合物 2.8 mg を、山吹色非結晶粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.92 (2H, s), 7.07 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 12.86 (1H, s)

【0251】

実施例111-g～114-gの化合物は、以下の合成法で合成した。

実施例110-gで合成した 6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロ

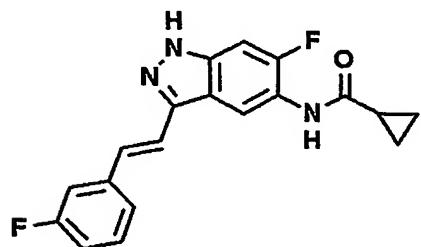
フェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-イルアミンを、N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1. 2当量の種々カルボン酸の1Mジメチルホルムアミド溶液、1. 6当量の1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の1Mジメチルホルムアミド溶液、1. 6当量の1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(=WSC・HC1)を順次加え、室温で3日間攪拌した。この反応液を、LC-MS [展開溶媒；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液：0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=20:80~80:20、10分サイクル、流速；30ml/分、カラム；Wako Wakopak Combi OD S、20mmΦ×50mm (Long)]により精製分離し、実施例化合物を得た。

【0252】

実施例111-g

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化208】



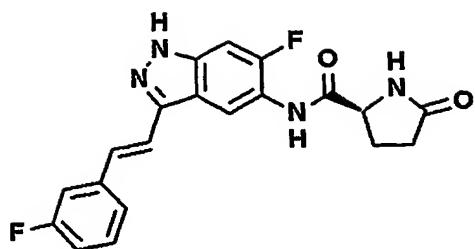
MS (ESI) m/z 340 MH⁺

【0253】

実施例112-g

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化209】

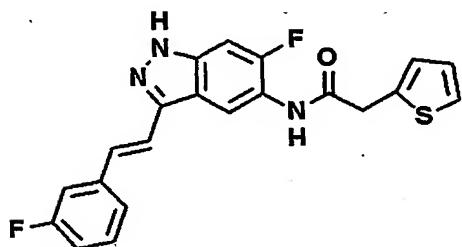
MS (ESI) m/z 383 MH⁺

【0254】

実施例 113-g

N-{6-フルオロ-3-[[(E)-2-((3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-チオフェン-2-イルアセタミド

【化210】

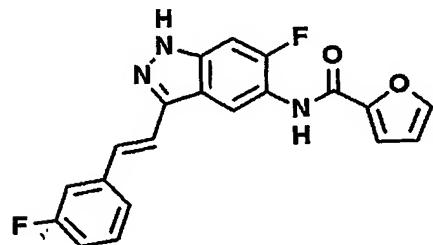
MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0255】

実施例 114-g

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[[(E)-2-((3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化211】

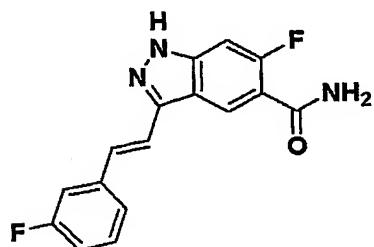
MS (ESI) m/z 366 MH⁺

【0256】

実施例115-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 アミド

【化212】



実施例100-gで得られた6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル8.9mgの酢酸0.4mlと水0.4mlの懸濁液に、濃硫酸1.2mlを加え、110℃で50分間攪拌した。放冷後、氷を加え、酢酸エチル2.0mlとテトラヒドロフラン1.0mlの混合溶媒で抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、アルミナパッド（2.5cm径X2cm）に通した後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物7.6mgを淡黄色結晶として得た。

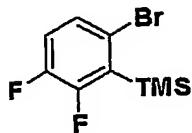
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.12 (1H, dt, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 6.0, 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.74 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.40 (1H, s)

【0257】

製造例116-k

(6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)トリメチルシラン

【化213】



窒素雰囲気下、N, N-ジイソプロピルアミン18.2m1のテトラヒドロフラン200m1溶液に0℃で1.57M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液6.6m1を加え、同温で10分間攪拌した。-78℃に冷却後、1-ブロモ-3,4-ジフルオロベンゼン20.0gのテトラヒドロフラン100m1溶液を滴下し、同温で30分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン32.9m1を滴下し、室温にまで徐々に昇温し、1日間攪拌した。水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン)で精製分離し、標記化合物20.3gを無色油状物として得た。

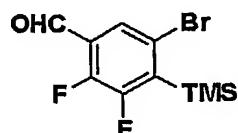
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.47 (9H, s), 6.99 (1H, dt, J = 9.6, 8.8 Hz), 7.27 (1H, ddd, J = 2.0, 4.0, 8.8 Hz).

【0258】

製造例 117-k

5-ブロモ-2,3-ジフルオロ-4-トリメチルシラニルベンズアルデヒド

【化214】



窒素雰囲気下、N, N-ジイソプロピルアミン6.34m1のテトラヒドロフラン100m1溶液に0℃で1.57M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液26.4m1を加え、同温で10分間攪拌した。-78℃に冷却後、(6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)トリメチルシラン10.0gのテトラヒドロフラン100m1溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド2.92m1を滴下し、室温にまで徐々に昇温し、3時間攪拌した。水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン）で精製分離し、標記化合物 9. 70 g を無色油状物として得た。

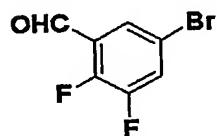
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.50 (9H, s), 7.77 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 10.27 (1H, s).

【0259】

製造例 118-k

5-ブロモ-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド

【化215】



5-ブロモ-2,3-ジフルオロ-4-トリメチルシラニルベンズアルデヒド 18.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20.0 ml および水 2 ml 溶液に室温でフッ化セシウム 1.63 g を加えて、同温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 10.26 g を無色油状物として得た。

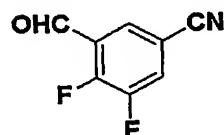
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (1H, ddd, J = 9.2, 6.8, 2.4 Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 4.8, 2.4, 2.0 Hz), 10.27 (1H, s).

【0260】

製造例 119-k

3,4-ジフルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル

【化216】



5-ブロモ-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド 10.0 g の 1-メチル-2-ピロリドン 40.0 ml 溶液に室温でシアノ化銅 (I) 4.26 g を加え

て170℃で8時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて攪拌し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和塩化アンモニウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20）で精製分離し、標記化合物2. 64 gを無色結晶物として得た。

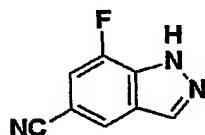
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (1H, ddd, $J = 9.2, 6.8, 2.0$ Hz), 7.98 (1H, dt, $J = 5.6, 2.0$ Hz), 10.32 (1H, s).

【0261】

製造例120-k

7-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化217】



3,4-ジフルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル2. 60 gより、製造例9 2-i の方法で、標記化合物2. 46 gを淡黄色結晶物として得た。

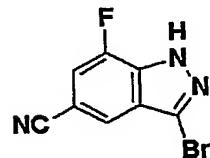
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.68 (1H, dd, $J = 11.2, 0.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

【0262】

製造例121-k

3-プロモ-7-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化218】



7-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル2. 40 gより、製造例9 3-i の方法で、標記化合物2. 91 gを淡赤色結晶物として得た。

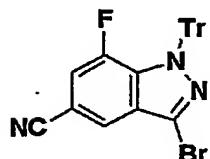
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 7.84 (1H, dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

【0263】

製造例 122-k

3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化219】



3-ブロモ-7-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 2.91 g より、製造例 94-i の方法で、標記化合物 2.08 g を無色結晶物として得た。

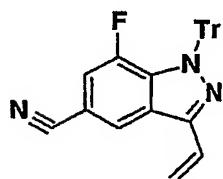
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (1H, dd, J = 10.8, 0.8 Hz), 7.09-7.32 (15H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz).

【0264】

製造例 123-k

7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化220】



窒素雰囲気下、3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 3.32 g をトルエン 100 mL に溶解させ、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0) 398 mg およびビニルトリプチルチニン 2.50 mL を加え、100°C で 95 分間攪拌した。室温まで冷却した後、シリカゲル 10 g を加えて溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって標記化合物 2.59 g を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.55 (1H, dd, J = 0.8, 11.2 Hz), 6.00 (1H,

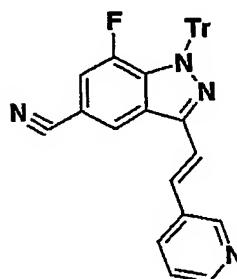
dd, $J = 0.8, 18.0$ Hz), 6.86-6.97 (2H, m), 7.10-7.30 (15H, m), 8.07 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

【0265】

製造例 124-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化221】



窒素雰囲気下、7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 2.59 g をアセトニトリル 50 mL に溶解させ、トリエチルアミン 10 mL、酢酸パラジウム (II) 271 mg、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル 450 mg および 3-プロモピリジン 726 μ L 加え一晩還流した。室温まで冷却し、シリカゲル 10 g を加え溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 2.0 g を黄色結晶として得た。

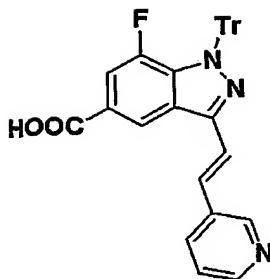
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.09 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.27-7.33 (9H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 1.2, 13.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.48 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

【0266】

製造例 125-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化222】



7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1 - ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル3. 60 g をエタノール50
0 ml に溶解させ、水酸化カリウム154 g を加え80℃で一晩攪拌した。室温
まで冷却した後、5規定塩酸によってpH3にし、酢酸エチルで抽出した。有機
相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減
圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し
、得られた褐色個体をジエチルエーテル10mlで洗浄することによって標記化
合物3. 58 g を褐色結晶として得た。

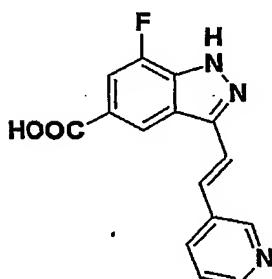
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.11 (6H, d, J = 7.2 Hz), 7.26-7.35 (9H, m)
, 7.40 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 1.2, 12.4 Hz), 7.63 (1H,
m), 7.85 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.47 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8
.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.00 (1H, bs).

【0267】

実施例126-k

7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1 - ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化223】



7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1 - ト

リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 1.00 g を、実施例34-bに準じた方法で処理することにより、標記化合物 741 mg を黄色結晶として得た。

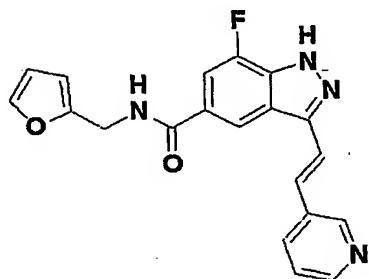
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.39 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.66 (1H, s), 8.99 (1H, s).

【0268】

実施例127-k

7-フルオロ-3-[(E) - 2-(ピリジン-3-イル)-ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

【化224】



7-フルオロ-3-[(E) - 2-(ピリジン-3-イル)-ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸 376 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 903 μl、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 244 mg およびフルフリルアミン 147 μl を加え、室温で 10 分間攪拌した。0℃に冷却し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 509 mg を加え、室温で一晩攪拌した。水および酢酸エチルで希釈し、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 159 mg を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.0, 3.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 4.8, 7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 12.0), 7.72 (

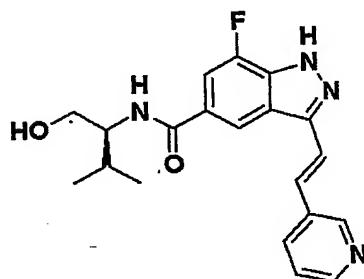
1H, d, J = 16.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 4.8 Hz),
8.56 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.07 (1H, bs).

【0269】

実施例128-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] アミド

【化225】



実施例126-kで得た7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸200mgと、L-バリノール94.5μlを実施例127-kに従い同様に処理し、標記化合物102mgを白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.94 (6H, t, J = 6.4 Hz), 1.96 (1H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.10 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.63 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 4.8, 7.2 Hz), 7.51-7.68 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.86 (1H, s).

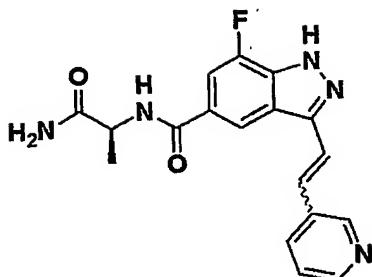
MS (ESI) m/z 369 MH⁺

【0270】

実施例129-k

7-フルオロ-3-[（EZ）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイルエチル] アミド

【化226】



実施例126-kで得た7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸200mgと、（2S）-2-アミノ-3-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸106mgを実施例127-kに従い同様に処理し、標記化合物132mgをE/Z=3/1の混合物として得た。

(E) 体; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.38 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.46 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 8.51 (1H, s), 8.87 (1H, s).

(Z) 体; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.30 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.26 (1H, m), 6.84 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 5.2, 8.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J = 1.9, 5.1 Hz), 8.77 (1H, s).

MS (ESI)m/z 354 MH⁺

【0271】

実施例130-k

実施例102-gの方法に準じて、実施例126-kで得られた7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例131-k～132-kの化合物を得た。

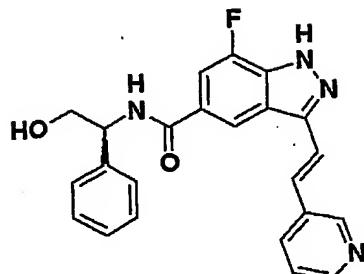
【0272】

実施例131-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニルエ

チル] アミド

【化227】

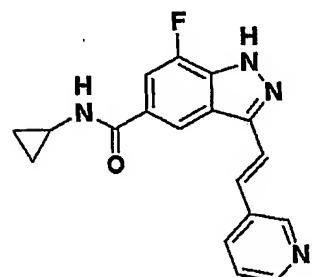
MS (ESI)m/z 403 MH⁺

【0273】

実施例 132-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化228】

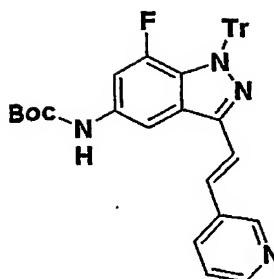
MS (ESI)m/z 323 MH⁺

【0274】

製造例 133-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-
トリチル-1H-インダゾール-5-イル] カルバミン酸 t e r t - プチル
エステル

【化229】



窒素雰囲気下、製造例125-kで得た7-フルオロ-3-[{(E)-2-(ピリジン-3-イル) -ビニル] -1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸200mgをトルエン4mlに懸濁させ、トリエチルアミン79.6μlおよびジフェニルホスホリルアジド81.8μlを加え室温で30分間攪拌した。ついでtert-ブタノール1mlを加えた後、120℃に昇温して95分間攪拌した。室温まで冷却した後、シリカゲル1gを加えて溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標記化合物121mgを黄色固溶体として得た。

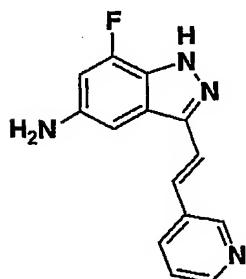
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.47 (9H, s), 7.10 (6H, d, J = 6.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.25-7.33 (10H, m), 7.39 (1H, dd, J = 5.2, 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.0), 9.44 (1H, bs).

【0275】

実施例134-k

7-フルオロ-3-[{(E)-2-(ピリジン-3-イル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-イルアミン

【化230】



{7-フルオロ-3-[{(E)-2-(ピリジン-3-イル) -ビニル] -1-

トリチル-1H-インダゾール-5-イル} カルバミン酸 tert-ブチルエステル 655mg を実施例34-bに準じた方法で処理し、標記化合物 153 mg を褐色固体として得た。

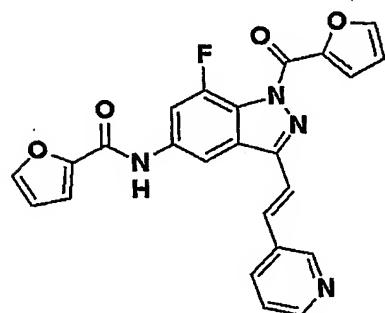
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.11 (2H, bs), 6.65 (1H, d, J = 13.6 Hz), 6.98 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 17.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 5.2, 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.10 (1H, m), 8.44 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.79 (1H, s), 13.3 (1H, bs).

【0276】

製造例 135-k

フラン-2-カルボン酸 {7-フルオロ-1-(フラン-2-カルボニル)-3-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル} アミド

【化231】



7-フルオロ-3-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミン 217mg と 2-フランカルボン酸 286mg を用いて実施例 127-k に準じた方法で作用した後 LC-MS で精製し、標記化合物 143mg を黄色結晶として得た。

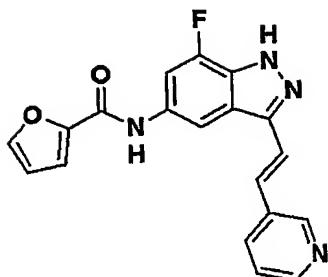
MS (ESI)m/z 443 MH⁺

【0277】

実施例 136-k

フラン-2-カルボン酸 [7-フルオロ-3-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-1H-インダゾール-5-イル] アミド

【化232】



フランー2カルボン酸 {7-フルオロ-1-(フランー2カルボニル)-3-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]-1H-インダゾール-5-イル} アミド 208mg をエタノール 20ml に懸濁させ、濃アンモニア水 5ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、LC-MSで精製することにより得られる結晶を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 96. 2mg を黄色結晶として得た。

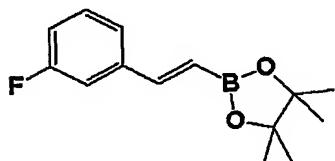
MS (ESI)m/z 349 MH⁺

【0278】

製造例 137

2-[(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

【化233】



クロロ (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) 二量体 11mg と、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン 0.61ml のトルエン 15ml 溶液に、3-フルオロスチレン 1.0ml を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

— (ジエチルエーテル : n-ヘキサン = 1 : 19) で精製分離し、標記化合物 3 1.1 mg を、淡黄色油状物として得た。

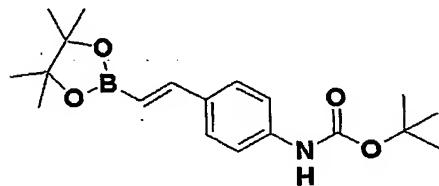
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.25 (12H, s), 6.22 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.16 (1H, dt, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.37-7.52 (3H, m).

【0279】

製造例 138

4-[*(E*)-2-(4,4,5,5,-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビニル]-フェニルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

【化234】



製造例 137 の方法に準じて、(4-ビニルフェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 0.921 g から、標記化合物 0.41 g を白色粗結晶として得た。

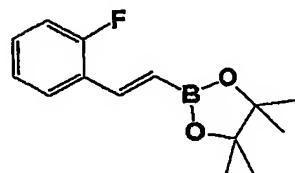
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (12H, s), 1.51 (9H, s), 6.04 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.52 (1H, bs), 7.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 17.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz).

【0280】

製造例 139

2-[*(E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン

【化235】



製造例 137 の方法に準じて、1-フルオロー-2-ビニルベンゼン 5 g から、標記化合物 4. 22 g を黄色油状物として得た。

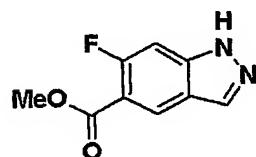
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (12H, s), 6.23 (1H, d, $J = 18.0 \text{ Hz}$), 6.97-7.07 (1H, m), 7.07-7.14 (1H, m), 7.18-7.29 (1H, m), 7.55 (1H, dt, $J = 2.0, 8.0 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 18.0 \text{ Hz}$).

【0281】

製造例 140-g

6-フルオロー-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化236】



製造例 86-h に準じ、製造例 82-g で得られた 6-フルオロー-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 22 g から、標記化合物 1. 11 g を黄土色結晶として得た。

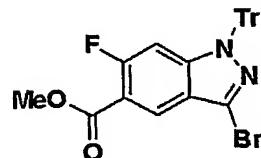
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.86 (3H, s), 7.43 (1H, d, $J = 11.6 \text{ Hz}$), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 13.43 (1H, s).

【0282】

製造例 141-g

3-プロモ-6-フルオロー-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化237】



製造例 87-h および製造例 88-h に準じ、6-フルオロー-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 1. 11 g から、標記化合物 1. 38 g を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.84 (3H, s), 6.04 (1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 7.

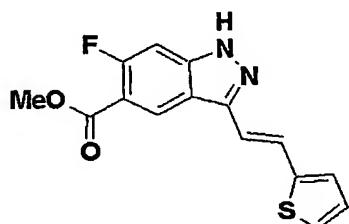
12-7.23 (6H, m), 7.30-7.44 (9H, m), 8.12 (1H, d, J = 6.8 Hz).

【0283】

実施例 142-g

6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化238】



実施例 100-g の方法に準じ、3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 800 mg と、2-ビニルチオフェン 350 mg から、(E) - 標記化合物 211 mg を山吹色結晶とともに、(Z) - 標記化合物 85 mg を山吹色結晶として得た。

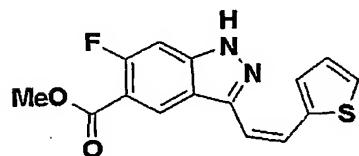
(E) 体 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.85 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.51 (1H, s).

【0284】

実施例 143-g

6-フルオロ-3-[(Z)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化239】



(Z) 体 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.85 (3H, s), 6.82 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.6 Hz)

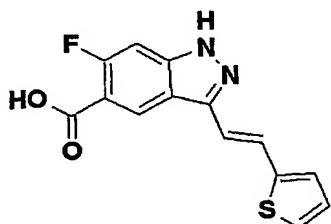
), 8.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.63 (1H, s).

【0285】

実施例 144-g

6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化240】



6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 60 mg の、テトラヒドロフラン 2 ml -メタノール 0.5 ml 混合溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、50℃~55℃で 6 時間攪拌した。反応液を、1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル 15 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 53 mg を、山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 5.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.07 (1H, bs), 13.46 (1H, s).

【0286】

実施例 145-g

実施例 102-g の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸から、実施例 146-g ~ 151-g の化合物を得た。

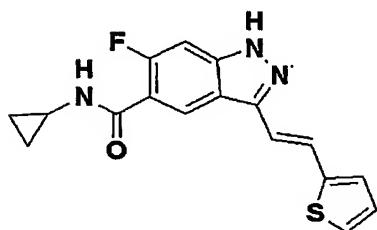
【0287】

実施例 146-g

6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-

－インダゾール－5－カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化241】

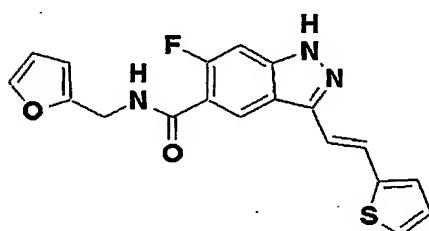
MS (ESI) m/z 328 MH⁺

【0288】

実施例 147-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化242】

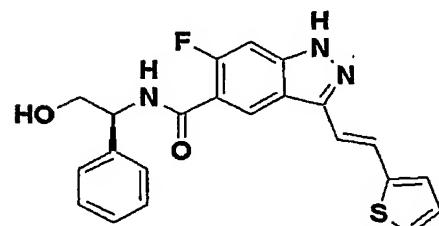
MS (ESI) m/z 368 MH⁺

【0289】

実施例 148-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸[（1S）-（2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル）]-アミド

【化243】

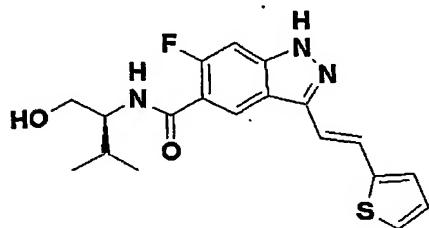
MS (ESI) m/z 408 MH⁺

【0290】

実施例 149-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-（1-ヒドロキシメチル-2-
メチル-プロピル）]-アミド

【化244】

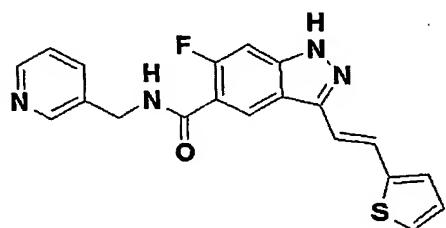
MS (ESI) m/z 374 MH⁺

【0291】

実施例 150-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [（ピリジン-3-イルメチル）]-アミド

【化245】

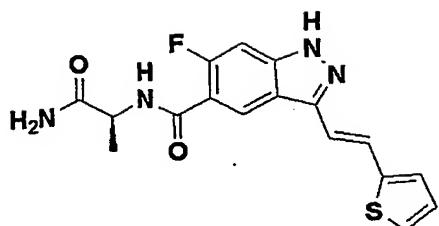
MS (ESI) m/z 379 MH⁺

【0292】

実施例 151-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-（1-カルバモイル-エチル）
]-アミド

【化246】

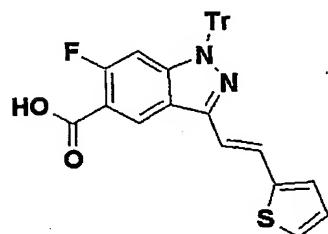
MS (ESI) m/z 359 MH⁺

【0293】

製造例 152-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1-ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化247】



実施例 142-g で得られた、6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 151mg を製造例 31-c と同様な方法でトリチル化した後、実施例 144-g と同様な方法で加水分解することにより、標記化合物 320mg を山吹色結晶として得た。

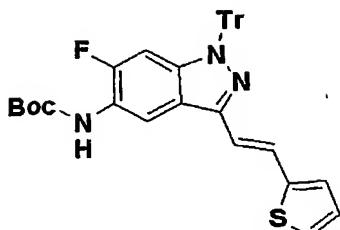
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.99 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 5.2 Hz), 7.14-7.48 (17H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.18 (1H, bs).

【0294】

製造例 153-g

{6-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1-ト
リチル-1H-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 t e r t -ブ
チルエステル

【化248】



製造例 109-g に準じた方法で、6-フルオロ-3-[{(E)-2-チオフェン-2-イルビニル}-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 320mg から標記化合物 66mg を橙色結晶として得た。

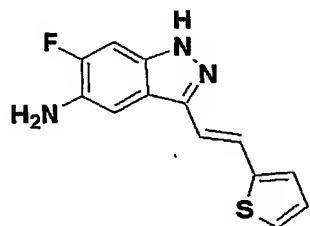
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.44 (9H, s), 6.00 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.8, 5.6 Hz), 7.14-7.55 (19H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.85 (1H, s).

【0295】

実施例 154-g

6-フルオロ-3-[{(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル}-1H-インダゾール-5-イルアミン]

【化249】



実施例 110-g に準じた方法で、{6-フルオロ-3-[{(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル}-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル]-カルバミック酸 t e r t -ブチルエステル 90mg から、標記化合物 22mg を褐色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.94 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 10.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 12.83 (1H, s).

【0296】

実施例 155-g

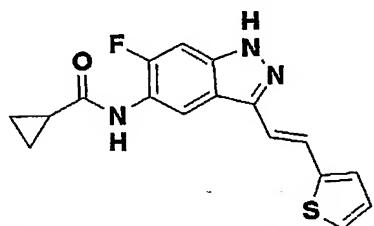
実施例 111-g の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミンから、実施例 156-g ~ 159-g の化合物を得た。

【0297】

実施例 156-g

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化250】



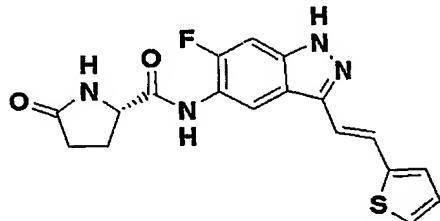
MS (ESI) m/z 328 MH⁺

【0298】

実施例 157-g

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化251】



MS (ESI) m/z 371 MH⁺

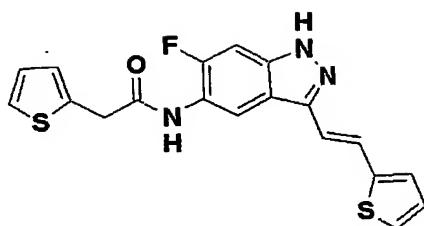
【0299】

実施例 158-g

N-{6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミ

下

【化252】

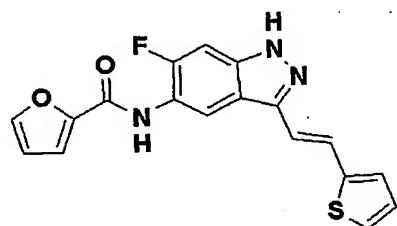
MS (ESI) m/z 384 MH⁺

【0300】

実施例 159-g

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェニ-2-イル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-イル} -アミド

【化253】

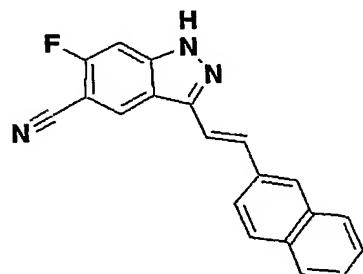
MS (ESI) m/z 354 MH⁺

【0301】

実施例 160-g

6-フルオロ-3-[(E) -2-(ナフタレン-2-イル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化254】



実施例 100-g の方法に準じて、製造例 83-g で得られた 3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.0 g と

、2-ビニルナフタレン674mgから、標記化合物590mgを、黄土色結晶として得た。

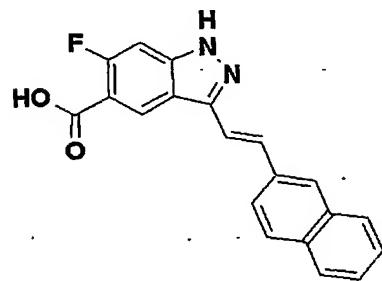
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.47-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 6.4 Hz), 13.76 (1H, s).

【0302】

実施例161-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-ナフタレン-2-イル-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化255】



6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル588mgの酢酸3mlと水1mlの懸濁液に、濃硫酸3mlを加え110℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液に氷を加え、酢酸エチル30mlとテトラヒドロフラン15mlの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた組成生物を、1, 4-ジオキサン6mlに溶解し、4規定水酸化リチウム6mlを加え120℃で15時間攪拌した。反応液を5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル30mlとテトラヒドロフラン20mlの混合溶媒で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記化合物477mgを黄土色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.41 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.48-7.57 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1

H, s), 8.79 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 13.08 (1H, bs), 13.49 (1H, s).

【0303】

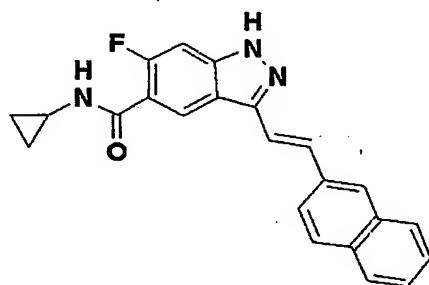
実施例 162-g

実施例 102-g の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(E) -2-ナフタレン-2-イル-ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸から、実施例 163-g ~ 166-g の化合物を得た。

【0304】

実施例 163-g

6-フルオロ-3-[(E) -2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド【化256】



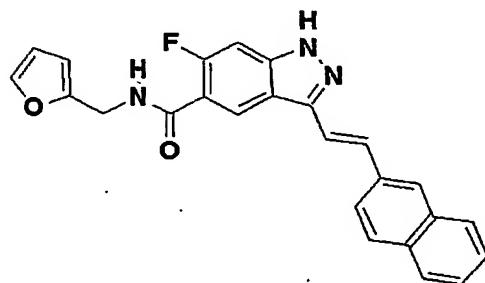
MS (ESI) m/z 372 MH⁺

【0305】

実施例 164-g

6-フルオロ-3-[(E) -2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

【化257】



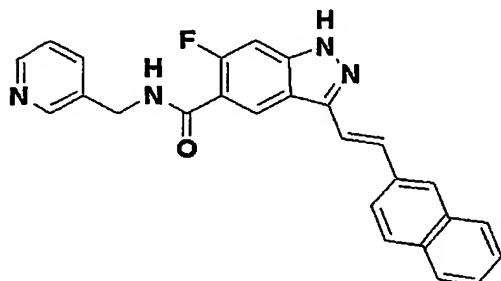
MS (ESI) m/z 412 MH⁺

【0306】

実施例 165-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [ピリジン-3-イルメチル]-アミド

【化258】

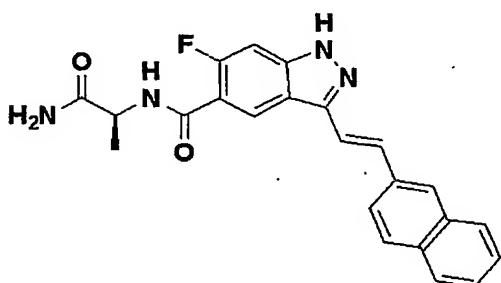
MS (ESI) m/z 423 MH⁺

【0307】

実施例 166-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-（1-カルバモイル-エチル）
-1-アミド]

【化259】

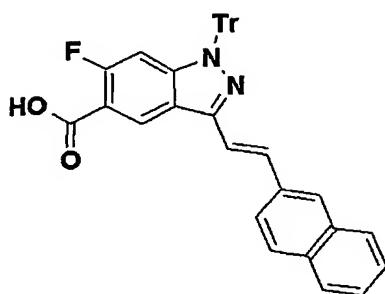
MS (ESI) m/z 403 MH⁺

【0308】

製造例 167-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H
-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化260】



製造例108-gに準じ、製造例161-gで得られた6-フルオロ-3-[
(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カ
ルボン酸350mgから、標記化合物188mgを、山吹色無晶形粉末として得
た。

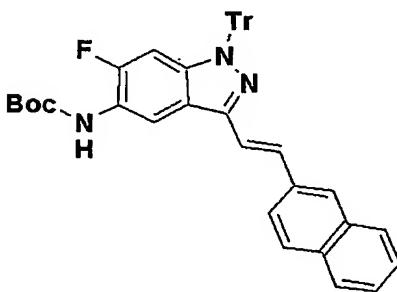
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.00 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.10-7.44 (15H
, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 16.
4 Hz), 7.88-7.98 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.79 (1H,
d, J = 7.2 Hz), 13.19 (1H, bs).

【0309】

製造例168-g

6-フルオロ-3-[
(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1
-トリチル-1H-インダゾール-5-イル-カルバミック酸
tert-ブ
チルエステル

【化261】



製造例109-gに準じた方法で、6-フルオロ-3-[
(E)-2-(ナフタ
レン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボ
ン酸182mgから、標記化合物42mgを黄色粘張性油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.46 (9H, s), 6.02 (1H, d, J = 11.2 Hz),

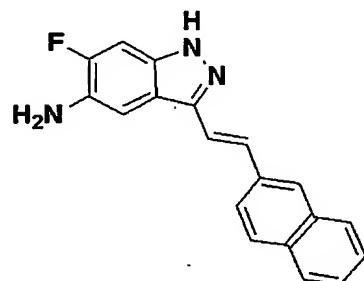
7.10-7.58 (18H, m), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.88 (1H, s)

【0310】

実施例 169-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミン

【化262】



実施例 110-g に準じた方法で、{6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}カルバミック酸 tert-ブチルエステル 42 mg から、標記化合物 14 mg を黄土色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.96 (2H, s), 4.23 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.40-7.56 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.85-7.97 (4H, m), 8.04 (1H, s), 12.86 (1H, s).

【0311】

実施例 170-g

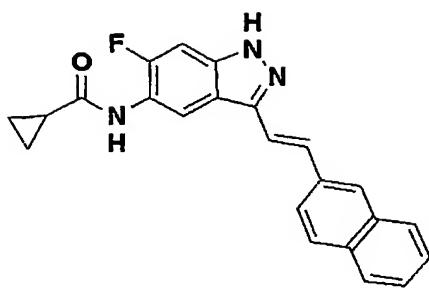
実施例 111-g の方法に準じて、6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミンから、実施例 171-g ~ 173-g の化合物を得た。

【0312】

実施例 171-g

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[（E）-2-（ナフタレン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

【化263】

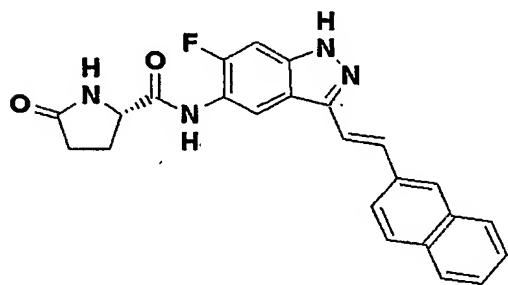
MS (ESI) m/z 372 MH⁺

【0313】

実施例 172-g

(2S)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[
(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-
イル}-アミド

【化264】

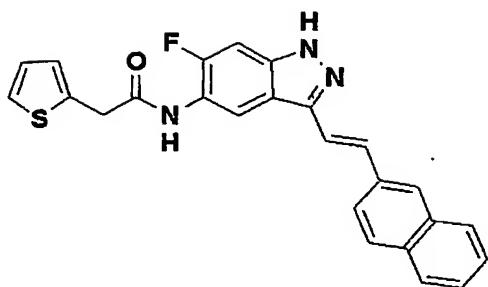
MS (ESI) m/z 415 MH⁺

【0314】

実施例 173-g

N-{6-フルオロ-3-[
(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-
イル}-アミド-2-(チオフェン-2-イル)-
アセタミド

【化265】

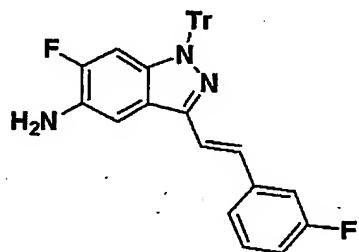
MS (ESI) m/z 428 MH⁺

【0315】

製造例 174-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

【化266】



製造例 108-g で得られた、6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 2.95 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5.5 ml 溶液に、炭酸カリウム 1.58 g とジフェニル燐酸アジド 1.50 g を加え、室温で 30 分間ついで 40 ~ 50 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、室温に戻し、酢酸エチル 2.00 ml で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : トルエン = 1 : 1 ~ 1 : 2) で精製分離し、標記化合物 1.57 g を、黄色結晶として得た。

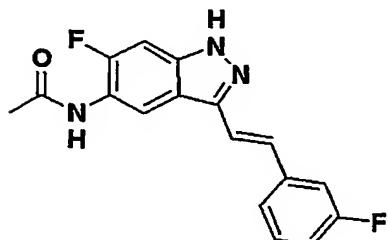
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.00 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.14-7.48 (19H, m), 7.54 (1H, d, J = 10.4 Hz).

【0316】

実施例 175-g

N-[6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル]-アセタミド

【化267】



6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン 525mg と氷酢酸 $80\mu\text{l}$ を実施例 127-k に従い作用し、次いで製造例 31-c に準じた方法で脱保護することにより、標記化合物 150mg を山吹色結晶として得た。

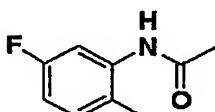
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.11 (3H, s), 7.15 (1H, dt, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 8.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.72 (1H, s), 13.26 (1H, s).

【0317】

製造例 176-g

N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-アセタミド

【化268】



5-フルオロ-2-メチルアニリン 5g のピリジン 30ml 溶液に無水酢酸 4.6ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。ピリジンを減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 250ml に溶解し、水、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させた後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 5.34g を白色針状晶として得た。さらに結晶化母液を濃縮後、ジエチルエーテルでトリチュレーションし、標記化合物 90

7 mg を紫色針状晶として得た。

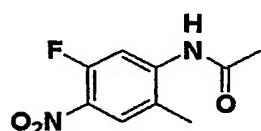
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.22 (3H, s), 6.76 (1H, ddd, J = 2.0, 7.2, 8.0 Hz), 7.00 (1H, bs), 7.11 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.0, 6.8 Hz).

【0318】

製造例 177-g

N-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-アセタミド

【化269】



N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-アセタミド 5.01 g の、濃硫酸 30 ml 溶液に、内温を 3 ℃以下に保ちながら 70% 硝酸 (d = 1.42) 2.74 g を滴下した。同温で 40 分間攪拌した後、反応液を、攪拌した氷水に滴下した。析出した粉末を濾取した後、粉末を酢酸エチル 100 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエタノールから結晶化し、標記化合物 3.68 g を黄色針状晶として得た。

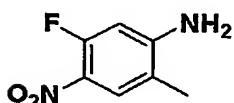
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 7.17 (1H, bs), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 13.6 Hz).

【0319】

製造例 178-g

5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニルアミン

【化270】



N-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-アセタミド 3.5 g の、5規定塩酸懸濁液を 1 時間加熱還流した。放冷後、炭酸カリウムで中和し、酢酸エチル 80 ml で抽出した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シ

リカゲルパッドを通過させた後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 2. 69 g を黄土色結晶として得た。

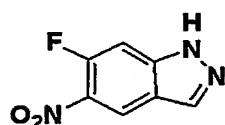
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.16 (3H, s), 4.39 (2H, bs), 6.39 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0320】

製造例 179-g

6-フルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール

【化271】



5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニルアミン 2 g の冰酢酸 50 ml 懸濁液に、亜硝酸ナトリウム 812 mg の水溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 100 ml を加え、析出した粉末を濾去し、濾液を 50 ml まで濃縮した。酢酸エチル 100 ml で抽出した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をトルエンでトリチュレーションして、標記化合物 589 mg を山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.69 (1H, d, J = 11.6 Hz), 8.39 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.76 (1H, s).

【0321】

製造例 180-g

3-プロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール

【化272】



製造例 87-h および製造例 88-h に準じ、6-フルオロ-5-ニトロ-1H-インダゾール 500 mg から、標記化合物 651 mg を淡褐色結晶として得た

。

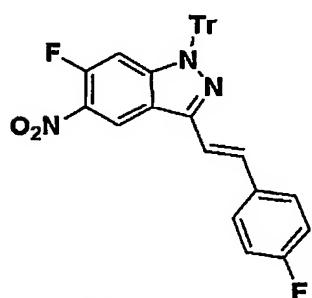
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.20 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.15–7.23 (6H, m), 7.33–7.43 (9H, m), 8.47 (1H, d, J = 7.2 Hz).

【0322】

製造例 181-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-5-
ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール

【化273】



3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール 600 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 6 mL 溶液に、4-フルオロスチレン 292 mg、2-(ジ-tert-ブチルfosfino) ビフェニル 71 mg、酢酸パラジウム(II) 27 mg、トリエチルアミン 0.85 mL を順次加え、80°Cで6.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣を、酢酸エチル 25 mL に溶解した。有機層を水（2回）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 304 mg を山吹色結晶として得た。

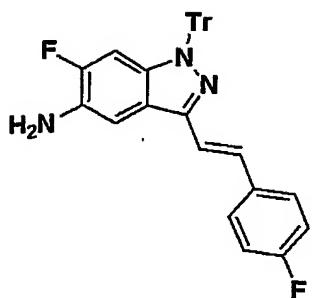
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.12 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.15–7.30 (8H, m), 7.32–7.46 (9H, m), 7.47 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 5.6, 8.4 Hz), 9.16 (1H, d, J = 6.8 Hz).

【0323】

製造例 182-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1-
トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

【化274】



6-フルオロ-3-[(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール 290 mg の、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml - メタノール 9 ml - 水 1 ml の混合溶液に、塩化アンモニウム 30 mg および鉄粉 150 mg を加え、80°Cで8時間攪拌した。不溶物をセライト濾去後、溶媒を減圧下に留去して得られた残渣を、酢酸エチル 15 ml に溶解した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 252 mg を淡褐色無結晶粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.98 (2H, s), 5.91 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.14-7.24 (8H, m), 7.25-7.37 (11H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz).

【0324】

実施例183-g

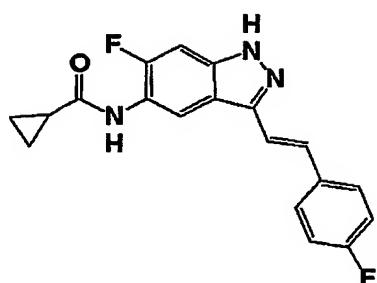
製造例182-gで合成した6-フルオロ-3-[(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミンと種々のカルボン酸を実施例***と同様な方法で処理することにより実施例184-g～188-gを得た。

【0325】

実施例184-g

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-イル} - アミド

【化275】

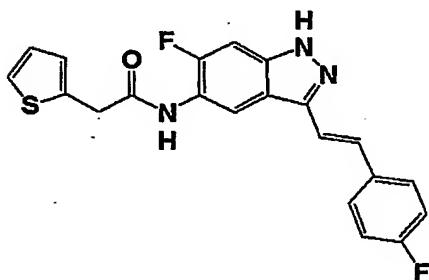
MS (ESI) m/z 340 MH⁺

【0326】

実施例185-g

N - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル]
- 1 H - インダゾール - 5 - イル} - 2 - (チオフェン - 2 - イル) - アセタミド

【化276】

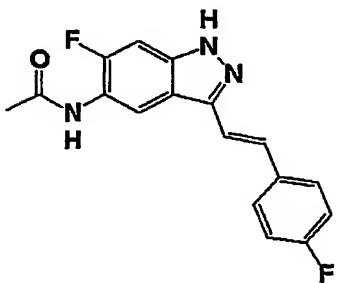
MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0327】

実施例186-g

N - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル]
- 1 H - インダゾール - 5 - イル} - アセタミド

【化277】



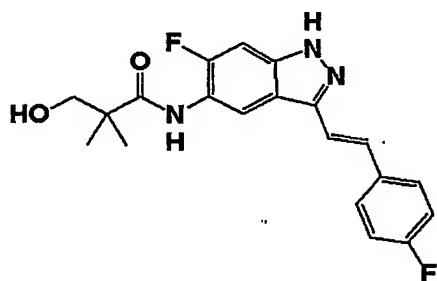
MS (ESI) m/z 314 M⁺

【0328】

実施例 187-g

N-{6-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロパナミド

【化278】



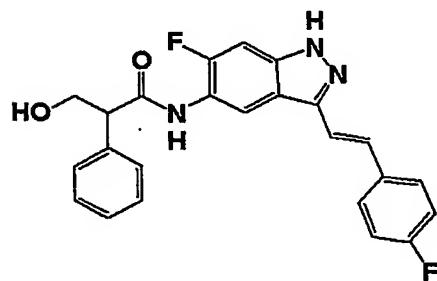
MS (ESI) m/z 372 M⁺

【0329】

実施例 188-g

N-{6-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロパナミド

【化279】



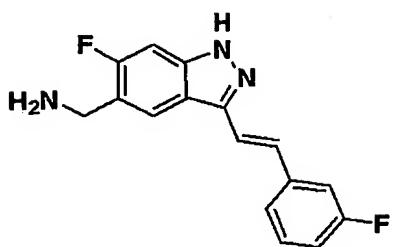
MS (ESI) m/z 420 M⁺

【0330】

実施例 189-g

C-{6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-メチルアミン

【化280】



水素化アルミニウムリチウム 5 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 懸濁液に、塩化アルミニウム (III) 13 mg を加えた後、実施例 100-g で得られた 6-フルオロ-3-[(E) -2-(3-フルオロフェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボニトリル 9 mg を加え、室温で 1 晚攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、反応液に酢酸エチル 15 ml を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) で精製分離し、標記化合物 3 mg を、黄色油状物として得た。

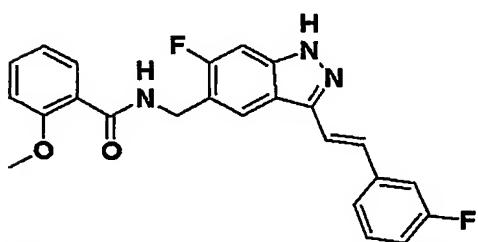
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.86 (2H, s), 7.12 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.44 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.19 (1H, s).

【0331】

実施例 190-g

N - {6-フルオロ-3-[(E) -2-(3-フルオロフェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-イルメチル} -2-メトキシベンズアミド

【化281】



実施例 111-g の方法に準じて、C - {6-フルオロ-3-[(E) -2-(

3-フルオロフェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-イル} -メチルアミン 2. 9 mg から、標記化合物 1. 42 mg を得た。

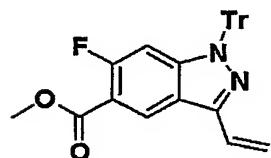
MS (ESI) m/z 420 MH⁺

【0332】

製造例 191-g

6-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化282】



製造例 141-g で得られた 3-プロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 0.77 g を製造例 123-k の方法で処理し、標記化合物 600 mg を無色針状結晶として得た

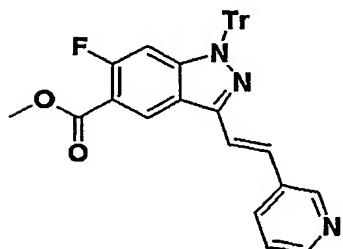
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (3H, s), 5.52 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.05 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.08 (1H, d, J = 18.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 12.4, 18.2 Hz), 7.14-7.22 (6H, m), 7.24-7.32 (9H, m), 8.51 (1H, d, J = 6.9 Hz).

【0333】

製造例 192-g

6-フルオロ-3-[(E) -2-(ピリジン-3-イル) -ビニル] -1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化283】



6-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1H-インダゾール-5-カルボン

酸 メチルエステル 600 mg と 3-プロモピリジン 190 μ l を実施例 124 - k と同様に処理し、標記化合物 75 mg を無色粉末として得た。

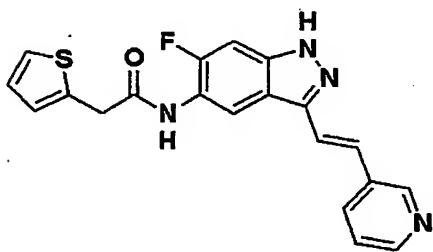
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (3H, s), 6.11 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.15-7.25 (6H, m), 7.25-7.42 (12H, m), 7.89 (1H, dt, $J = 1.8, 8.3$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J = 1.8, 4.7$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0334】

実施例 193 - g

N-[6-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル]-2-チオフェン-2-イルアセタミド

【化284】



6-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチル 75 mg を実施例 144 - g と同様な方法でアルカリ加水分解し、6-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 70 mg を無色粉末として得た。ついで、実施例 174 - g と同様な方法で 6-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミン 30 mg を得た。さらに実施例 175 - g と同様な方法で 2-チオフェン酢酸 10 mg と脱水縮合、脱保護し、標記化合物 8 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.02 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 3.5, 4.7$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 1.0, 3.5$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 1.0, 4.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 4.7, 8.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 8.15 (1H, dt, $J = 1.8, 8.0$ Hz), 8.43

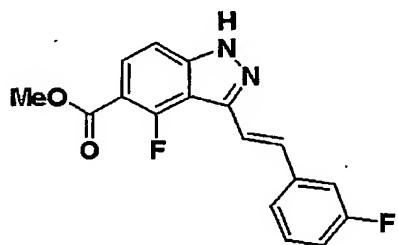
(1H, dd, $J = 1.8, 4.7$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0335】

実施例194-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化285】



製造例88-hで得られた、3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル150mgのN, N-ジメチルホルムアミド6ml溶液に、製造例137で得られた2-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン200mg、2-（ジ-tert-ブチルfosfino）ビフェニル24mg、酢酸パラジウム(II)9mg、フッ化カリウム117mg、水0.6mlを順次加え、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル30mlを加え、有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗カップリング体260mgを得た。次いで実施例34-bと同様な方法で脱保護することにより、標記化合物32mgを山吹色結晶として得た。

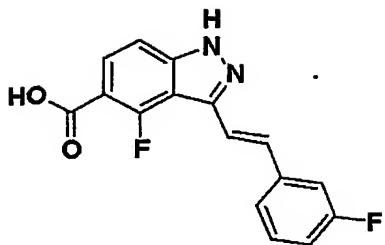
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.89 (3H, s), 7.15 (1H, dt, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 7.42-7.62 (6H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz), 13.81 (1H, s).

【0336】

実施例195-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化286】



実施例144-g の方法に準じ、4-フルオロ-3-[(E) -2-(3-フルオロフェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 3.5 mg から、標記化合物 3.1 mg を黄土色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.15 (1H, dt, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.38-7.60 (6H, m), 7.83 (1H, dd, J = 6.4, 8.8 Hz), 13.08 (1H, bs), 13.76 (1H, s).

【0337】

実施例196-h

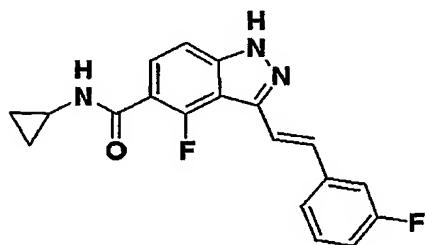
実施例102-g の方法に準じて、4-フルオロ-3-[(E) -2-(3-フルオロフェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸から、実施例197-h ~ 202-h の化合物を得た。

【0338】

実施例197-h

4-フルオロ-3-[(E) -2-(3-フルオロフェニル) -ビニル] -1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化287】



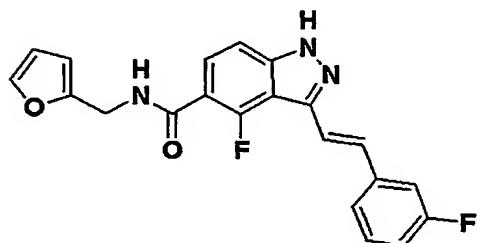
MS (ESI) m/z 340 MH⁺

【0339】

実施例198-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化288】

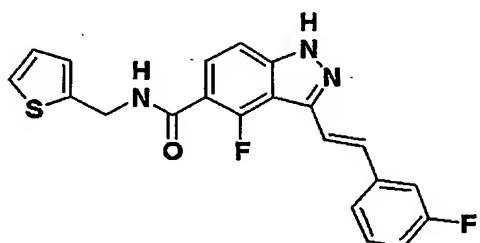
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0340】

実施例199-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）-アミド

【化289】

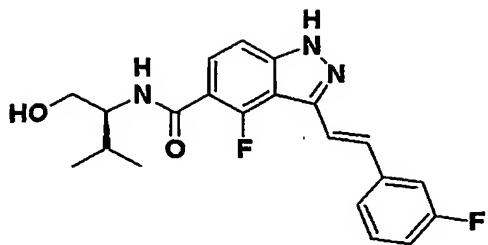
MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0341】

実施例200-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H
-インダゾール-5-カルボン酸[（1S）-（1-ヒドロキシメチル-2-
メチル-プロピル）]-アミド

【化290】

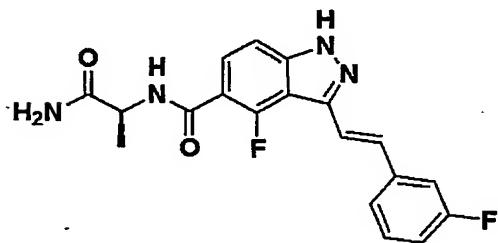
MS (ESI) m/z 386 MH⁺

【0342】

実施例 201-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 「（1S）-（1-カルバモイル-エチル）-アミド」

【化291】

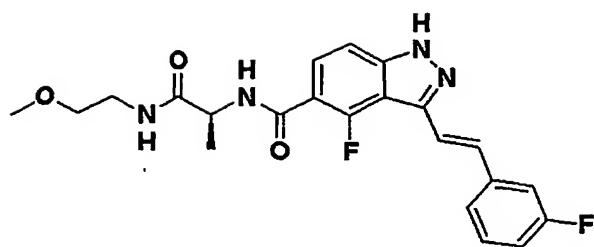
MS (ESI) m/z 763 2M+Na⁺

【0343】

実施例 202-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 「「（1S）-1-（2-メトキシ-エチルカルバモイル）-エチル」-アミド」

【化292】

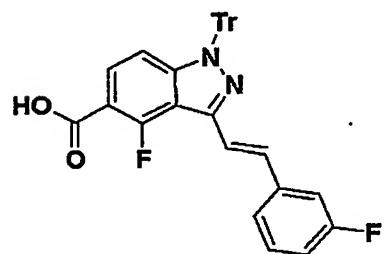
MS (ESI) m/z 429 MH⁺

【0344】

製造例 203-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリアチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化293】



製造例 152-g の方法に準じ、実施例 194-h で得られた 4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 7.2 mg から、標記化合物 4.5 mg を黄色結晶として得た。

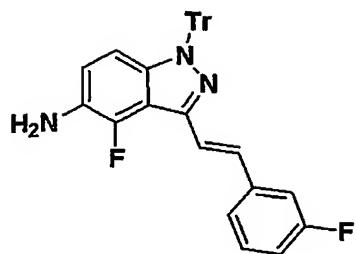
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-7.60 (22H, m), 13.14 (1H, bs).

【0345】

製造例 204-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1-トリアチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

【化294】



製造例 174-g の方法に準じ、4-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 4.5 mg から、標記化合物 4 mg を褐色粉末として得た。

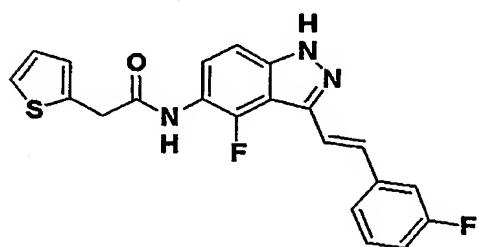
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.90 (2H, s), 5.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.06-7.48 (21H, m).

【0346】

実施例 205-h

N - [4-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-カルボン酸] - 2 - (チオフェン-2-イル) - アセタミド

【化295】



実施例 111-g の方法に準じて、4-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン 4 mg と、2-チオフェン酢酸から、標記化合物 0.83 mg を得た。

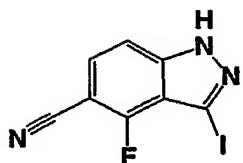
MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0347】

実施例 206-h

4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化296】



製造例 85-h で得られた、4-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 161 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液に、N-ヨードスクシンイミド 258 mg を加え、75°C で 4 時間攪拌した。反応液に、酢酸エチル 40 ml を加えた後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 9）で精製分離し、標記化合物 273 mg を、白色結晶として得た。

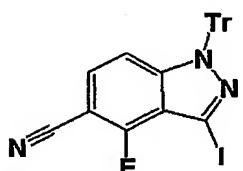
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 6.0, 8.4 Hz), 14.23 (1H, s).

【0348】

製造例 207-h

4-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化297】



製造例 88-h の方法に準じ、4-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 250 mg から、標記化合物 247 mg を白色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08-7.16 (6H, m), 7.30-7.39 (9H, m), 8.47 (1H, dd, J = 6.4, 8.8 Hz).

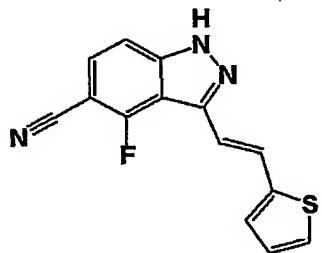
【0349】

実施例 208-h

4-フルオロ-3-[(E) -2-(チオフェン-2-イル) -ビニル] -1H

-インダゾール-5-カルボニトリル

【化298】



実施例100-gの方法に準じ、4-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル235mgと2-ビニルチオフェン98mgから、(Z)-標記化合物11mgを山吹色結晶とともに(E)-標記化合物79mgを山吹色結晶として得た。

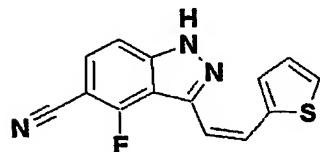
(E)体; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.12 (1H, dd, $J = 3.6, 5.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz), 13.99 (1H, s).

【0350】

実施例209-h

4-フルオロ-3-[(Z) -2-(チオフェン-2-イル) -ビニル] -1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化299】



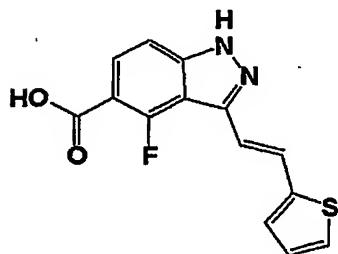
(Z)体; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6.71 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 4.0, 5.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz), 14.09 (1H, s).

【0351】

実施例210-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化300】



4-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 2.5 mg の 4 規定水酸化リチウム 2 ml 懸濁液を、9 時間加熱還流した。放冷後、2 規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチル 1.5 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させた後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 1.0 mg を褐色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 4.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 6.8, 8.8 Hz), 13.07 (1H, bs), 13.71 (1H, s).

【0352】

実施例 211-h

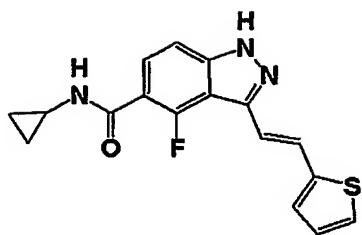
実施例 102-g の方法に準じて、4-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸から、実施例 212-h ~ 213-h の化合物を得た。

【0353】

実施例 212-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化301】

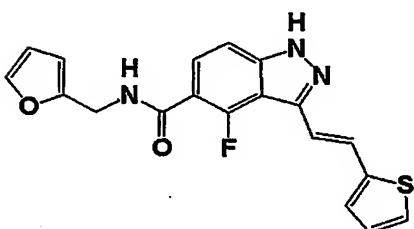
MS (ESI) m/z 328 MH⁺

【0354】

実施例 213-h

4-フルオロ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化302】

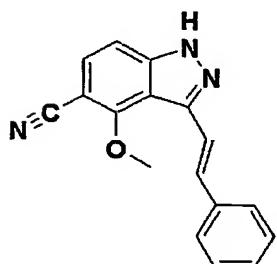
MS (ESI) m/z 368 MH⁺

【0355】

実施例 214-j

4-メトキシ-3-（E）-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化303】



製造例 99-j で得られた、3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 161.5 mg と (E)-2-フェニルビニルボロン酸 82.3 mg を実施例 194-h と同様な方法で反応し、次いで実施

例34-bに準じて脱保護し、標記化合物3.5mgを、茶色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.29 (3H, s), 7.28-7.41 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 16.8 Hz).

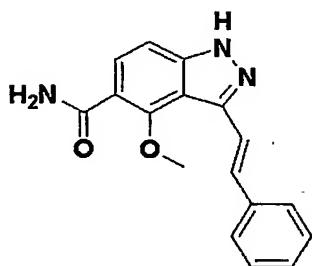
【0356】

実施例215-j

4-メトキシ-3-(E)-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

アミド

【化304】



4-メトキシ-3-(E)-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル3.5mgを濃硫酸2ml、水1mlの混合溶媒に溶かし、110℃で1時間15分攪拌した。反応液を氷冷後、氷冷しながら水をゆっくりと注ぎ入れ、析出した結晶を濾取して水で洗浄した。その後減圧乾燥して、標記化合物2.2mgを茶色粗結晶として得た。

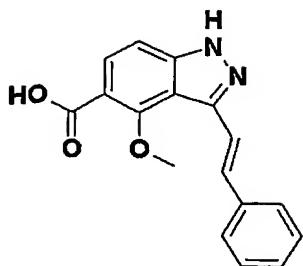
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.01 (3H, s), 7.20-7.78 (7H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0357】

実施例216-j

4-メトキシ-3-(E)-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化305】



4-メトキシ-3-(E)-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸アミド 2.2 mg を 4 規定水酸化リチウム水溶液 3 ml に加え、110℃で 4 時間攪拌した。反応液を氷冷後、氷冷しながら 2 N 塩酸で中和し、析出した結晶を濾取して、水で洗浄した。その後減圧乾燥して標記化合物 2.0 mg を、茶色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.0 (3H, s), 7.22-7.75 (7H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 293 MH⁺

【0358】

実施例 217-j

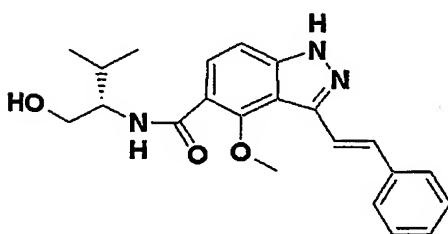
実施例 102-g の方法に準じて、4-メトキシ-3-(E)-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 218-j ~ 222-j の化合物を得た。

【0359】

実施例 218-j

4-メトキシ-3-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] -アミド

【化306】



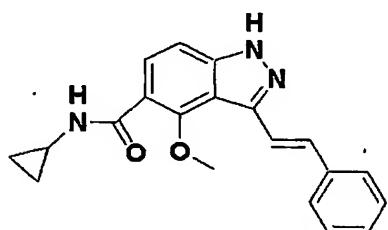
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0360】

実施例219-j

4-メトキシ-3-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化307】

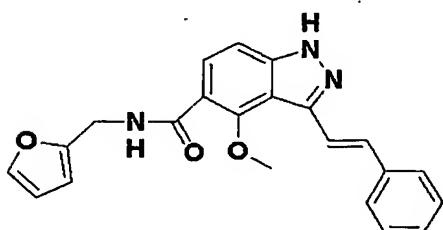
MS (ESI) m/z 334 MH⁺

【0361】

実施例220-j

4-メトキシ-3-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化308】

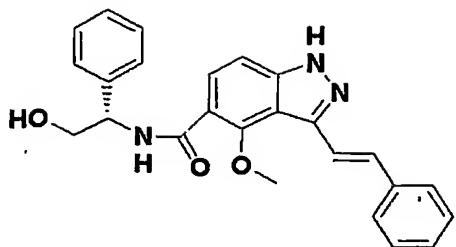
MS (ESI) m/z 374 MH⁺

【0362】

実施例221-j

4-メトキシ-3-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

【化309】

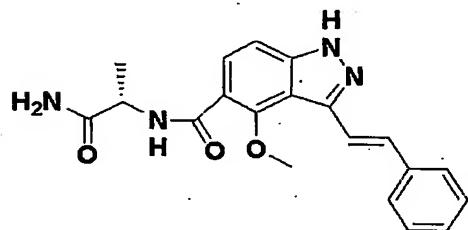
MS (ESI) m/z 414 MH⁺

【0363】

実施例222-j

4-メトキシ-3-スチリル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)
)-1-カルバモイルエチル] -アミド

【化310】

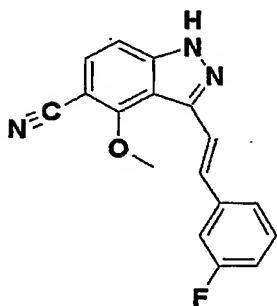
MS (ESI) m/z 365 MH⁺

【0364】

実施例223-j

3-[(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H -
- インダゾール - 5 - カルボニトリル

【化311】



製造例99-jで得られた3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-

インダゾール-5-カルボニトリル 180. 3 mg と製造例 137 で得られた 2-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4, 4, 5, 5, - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン 154 mg を、実施例 194-h の方法に準じ反応し、次いで実施例 34-b と同様に脱保護し、標記化合物 30. 8 mg を茶色結晶として得た。

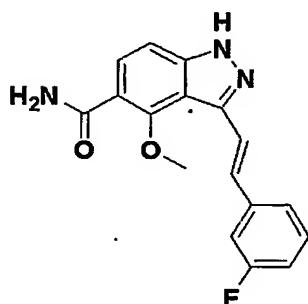
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.30 (3H, s), 6.99-7.51 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.4 Hz).

【0365】

実施例 224-j

3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ - 1H-インダゾール - 5-カルボン酸 アミド

【化312】



実施例 215-j の方法に準じ、3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ - 1H-インダゾール - 5-カルボニトリル 30. 8 mg から、標記化合物 22 mg を茶色粗結晶として得た。

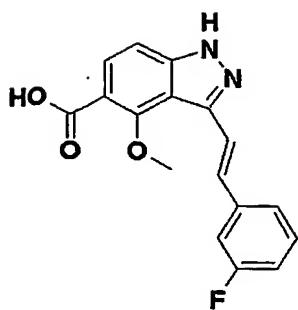
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.00 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.21-7.43 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0366】

実施例 225-j

3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ - 1H-インダゾール - 5-カルボン酸

【化313】



実施例216-jの方法に準じ、3-[{(E)-2-(3-フルオロフェニル)ビニル}-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸アミド2 2mgから、標記化合物19mgを茶色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.05 (3H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.22-7.41 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z 311 MH⁺

【0367】

実施例226-j

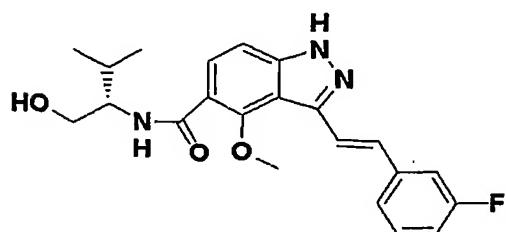
実施例102-gの方法に準じて、3-[{(E)-2-(3-フルオロフェニル)ビニル}-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例227-j～231-jの化合物を得た。

【0368】

実施例227-j

3-[{(E)-2-(3-フルオロフェニル)ビニル}-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 「(1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル」アミド

【化314】



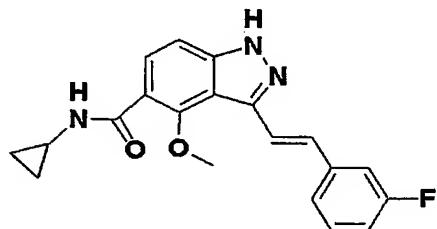
MS (ESI) m/z 398 MH⁺

【0369】

実施例 228-j

3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化315】

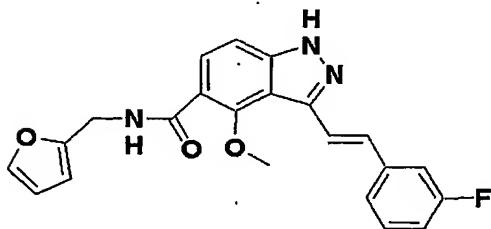
MS (ESI) m/z 352 MH⁺

【0370】

実施例 229-j

3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化316】

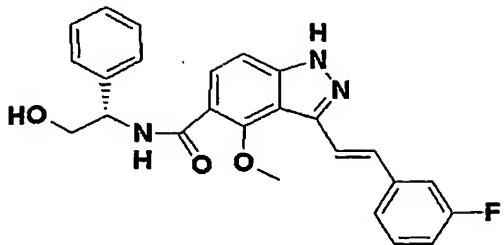
MS (ESI) m/z 392 MH⁺

【0371】

実施例 230-j

3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニル
エチル]-アミド

【化317】

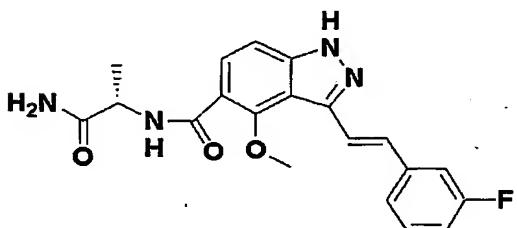
MS (ESI) m/z 432 MH⁺

【0372】

実施例231-j

3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H
- インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 S) - 1 - カルバモイルエチル] - ア
ミド

【化318】

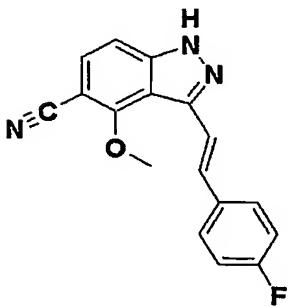
MS (ESI) m/z 383 MH⁺

【0373】

実施例232-j

3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H
- インダゾール - 5 - カルボニトリル

【化319】



実施例214-jの方法に準じ、製造例99-jで得られた3-プロモ-4-メトキシ-1-トリル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル420mgと、(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニルボロン酸241mgから、標記化合物66.2mgを淡黄色結晶として得た。

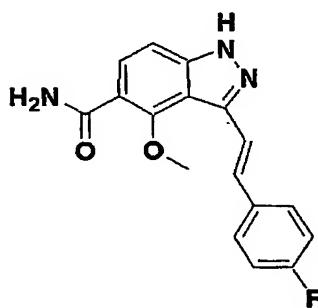
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.23 (3H, s), 7.24 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 5.8, 8.8 Hz), 13.68 (1H, s).

【0374】

実施例233-j

3-[(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸 アミド

【化320】



実施例215-jの方法に準じ、3-[(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル66.2mgから、標記化合物61.1mgを淡黄色粗結晶として得た。

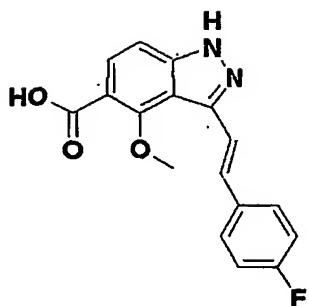
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.00 (3H, s), 7.08-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz).

【0375】

実施例234-j

3-[(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸

【化321】



実施例216-jの方法に準じ、3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 アミド6

1. 1mgから、標記化合物85. 2mgを淡黄色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.04 (3H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z 311 MH⁺

【0376】

実施例235-j

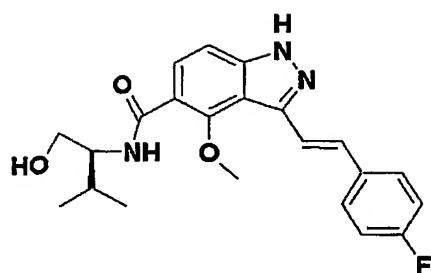
実施例102-gの方法に準じて、3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例236-j～241-jの化合物を得た。

【0377】

実施例236-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] -アミド

【化322】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.02-2.12 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 3.78 (1H, d, J = 5.2, 11.2 Hz), 3.97-4.03 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.11-7.16 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.63-7.66 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz).

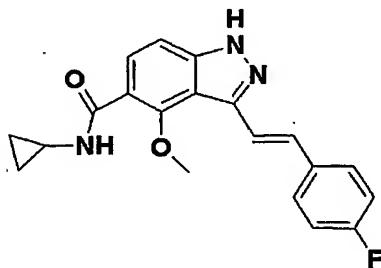
MS (ESI) m/z 398 MH⁺

【0378】

実施例237-j

3 - [(E) - 2 - (4 -フルオロフェニル) -ビニル] - 4 -メトキシ - 1 H -インダゾール - 5 -カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化323】



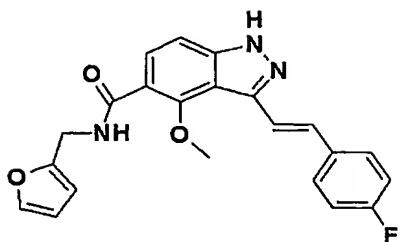
MS (ESI) m/z 352 MH⁺

【0379】

実施例238-j

3 - [(E) - 2 - (4 -フルオロフェニル) -ビニル] - 4 -メトキシ - 1 H -インダゾール - 5 -カルボン酸 (フラン - 2 -イルメチル) -アミド

【化324】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.89 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 0.8, 3.2 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 1.8, 3.2 Hz), 7.09–7.16 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.59–7.66 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz).

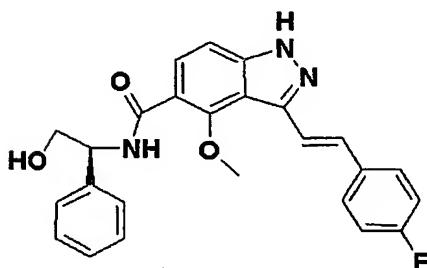
MS (ESI) m/z 392 MH⁺

【0380】

実施例239-j

3-[(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - アミド

【化325】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.88 (1H, dd, J = 6.6, 11.4 Hz), 3.94 (1H, dd, J = 4.8, 11.4 Hz), 3.97 (3H, s), 5.22–5.25 (1H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.26–7.39 (4H, m), 7.44–7.48 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.63–7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz).

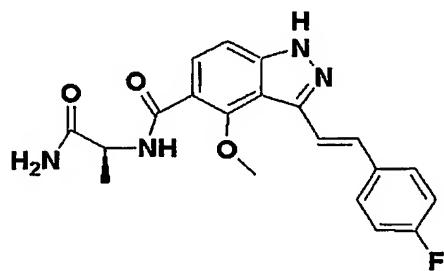
MS (ESI) m/z 432 MH⁺

【0381】

実施例240-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイルエチル] アミド

【化326】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz), 4.01 (3H, s), 4.69 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.12–7.16 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.64–7.67 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz).

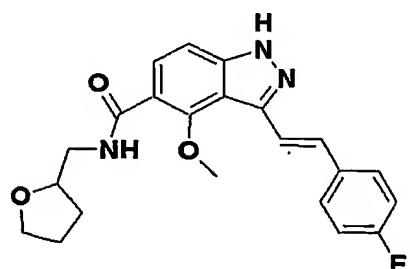
MS (ESI) m/z 383 MH⁺

【0382】

実施例241-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）アミド

【化327】



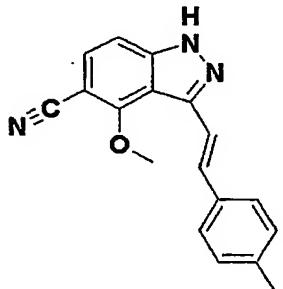
MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0383】

実施例242-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（p-トリル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化328】



実施例214-jの方法に準じ、製造例99-jで得られた3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル160mgと、(E)-2-(4-メチルフェニル)ビニルボロン酸89mgから、標記化合物46.7mgを無色結晶として得た。

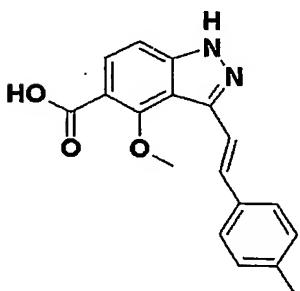
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.23 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.09-7.42 (5H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0384】

実施例243-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（p-トリル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化329】



4-メトキシ-3-[（E）-2-（p-トリル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル46.7mgを、実施例216-jに準じた方法で処理することにより、標記化合物30.8mgを無色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.37 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H,

d, J = 16.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 309 MH⁺

【0385】

実施例244-j

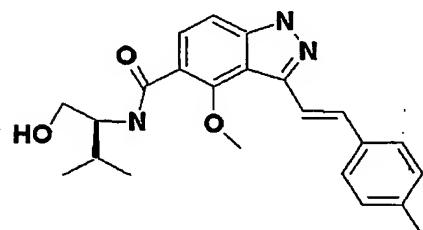
実施例102-gの方法に準じて、4-メトキシ-3-[（E）-2-(p-トリル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例245-j～249-jの化合物を得た。

【0386】

実施例245-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-(p-トリル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

【化330】



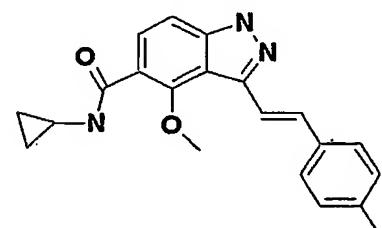
MS (ESI) m/z 394 MH⁺

【0387】

実施例246-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-(p-トリル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化331】



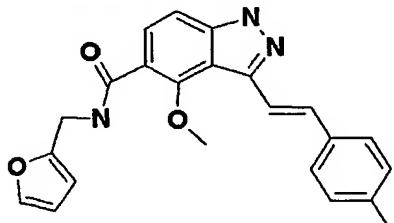
MS (ESI) m/z 348 MH⁺

【0388】

実施例247-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（p-トリル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化332】

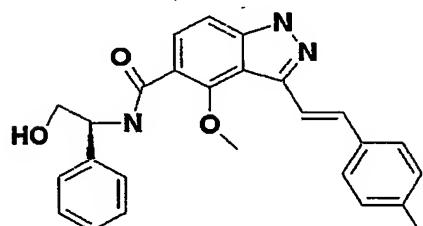
MS (ESI) m/z 388 MH⁺

【0389】

実施例248-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（p-トリル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸「（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル」-アミド

【化333】

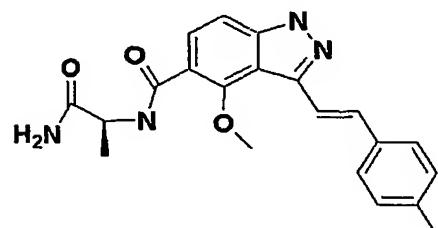
MS (ESI) m/z 428.5 MH⁺

【0390】

実施例249-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（p-トリル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸「（1S）-1-カルバモイルエチル」-アミド

【化334】



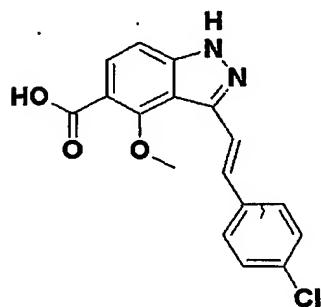
MS (ESI) m/z 379 MH⁺

【0391】

実施例 250-j

3-[（E）-2-（4-クロロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化335】



製造例 99-j で得られた 3-プロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 160 mg と (E)-2-（4-クロロフェニル）ビニルボロン酸 100.3 mg を、実施例 214-j の方法に準じ反応し、次いで実施例 216-j の方法に準じてアルカリ加水分解し、標記化合物 64.8 mg を橙色粗結晶として得た。

MS (ESI) m/z 327 MH⁻

【0392】

実施例 251-j

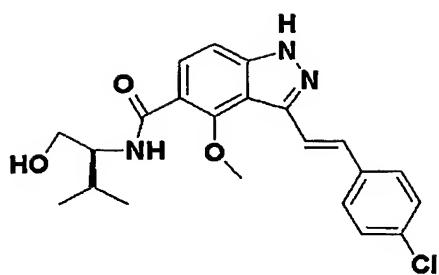
実施例 102-g の方法に準じて、3-[（E）-2-（4-クロロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 252-j ~ 256-j の化合物を得た。

【0393】

実施例 252-j

3-[（E）-2-（4-クロロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] -アミド

【化336】

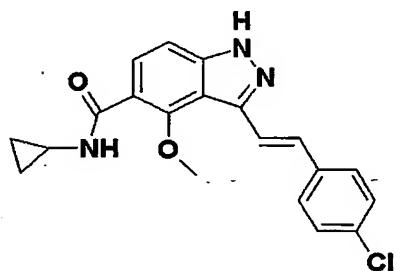
MS (ESI) m/z 415 MH⁺

【0394】

実施例 253-j

3 - [(E)-2-(4-chlorophenyl)vinyl]-4-methoxy-1H-indazole-5-carboxylic acid cyclopentylmethyl ester

【化337】

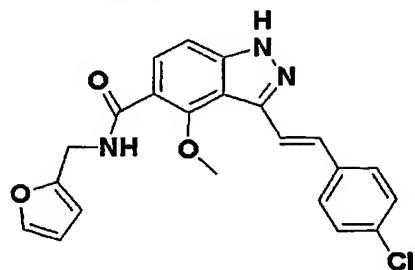
MS (ESI) m/z 369 MH⁺

【0395】

実施例 254-j

3 - [(E)-2-(4-chlorophenyl)vinyl]-4-methoxy-1H-indazole-5-carboxylic acid (fran-2-ylmethyl) amide

【化338】

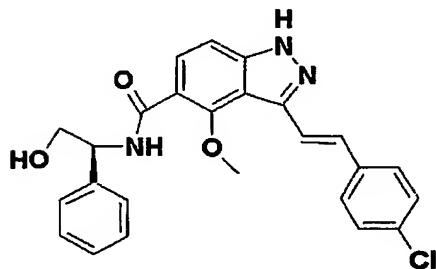
MS (ESI) m/z 409 MH⁺

【0396】

実施例255-j

3 - [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] - アミド

【化339】

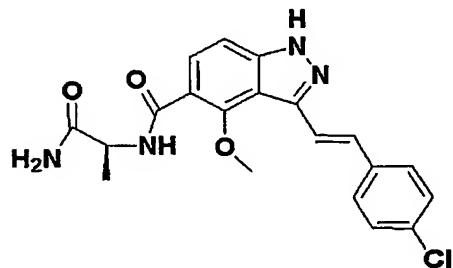
MS (ESI) m/z 449 MH⁺

【0397】

実施例256-j

3 - [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 S) - 1 - カルバモイルエチル] - アミド

【化340】

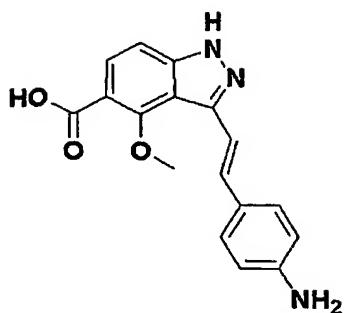
MS (ESI) m/z 400 MH⁺

【0398】

実施例257-j

3 - [(E) - 2 - (4 - アミノフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸

【化341】



製造例99-jで得られた3-プロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル180mgと、製造例138で得られた{4-[*(E)*-2-(4,4,5,5,-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビニル]-フェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル185.5mgを、実施例214-jの方法に準じ作用し、次いで実施例216-jの方法に準じてアルカリ加水分解することにより標記化合物30mgを茶色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD). δ 4.03 (3H, s), 6.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z 308 MH⁺

【0399】

実施例258-j

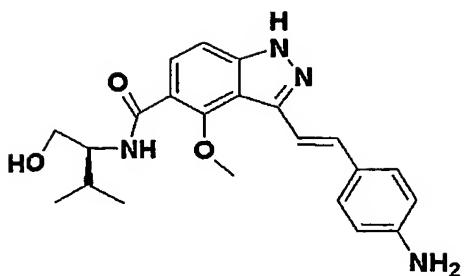
実施例102-gの方法に準じて、3-[*(E)*-2-(4-アミノフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例259-j～263-jの化合物を得た。

【0400】

実施例259-j

3-[*(E)*-2-(4-アミノフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [*(1S)*-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

【化342】

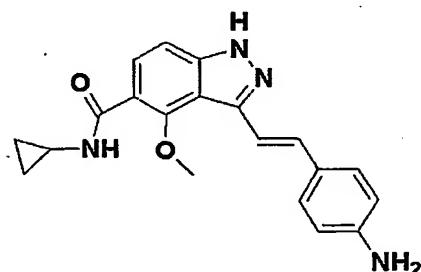
MS (ESI) m/z 395 MH⁺

【0401】

実施例260-j

3 - [(E) - 2 - (4 - アミノフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H -インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化343】

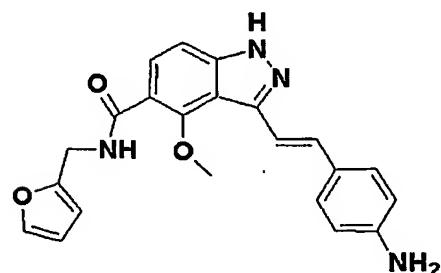
MS (ESI) m/z 349 MH⁺

【0402】

実施例261-j

3 - [(E) - 2 - (4 - アミノフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H -インダゾール - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド

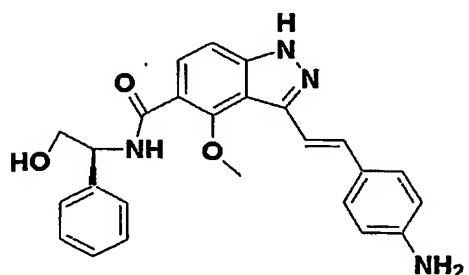
【化344】

MS (ESI) m/z 389 MH⁺

実施例 262-j

3-[（E）-2-（4-アミノフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

【化345】



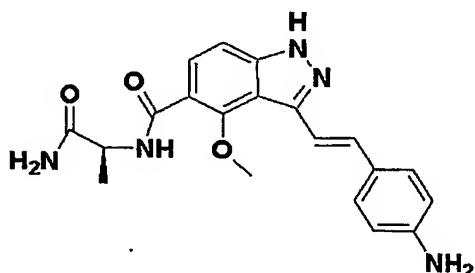
MS (ESI) m/z 429.5 MH⁺

【0403】

実施例 263-j

3-[（E）-2-（4-アミノフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイルエチル]-アミド

【化346】



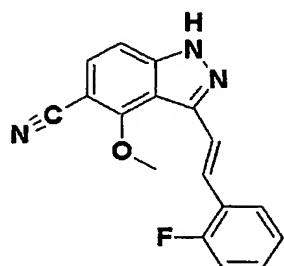
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0404】

実施例 264-j

3-[（E）-2-（2-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化347】



製造例99-jで得られた3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル208mgと製造例139で得られた2-[
(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4, 4, 5, 5, -テトラ
メチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン177mgを実施例214-jの方法
に準じ作用し、次いで実施例34-bに従い脱保護することにより標記化合物3
1mgを無色結晶として得た。

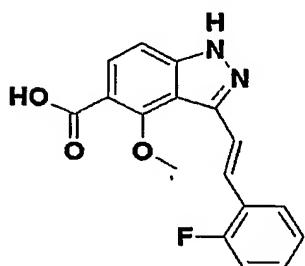
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (3H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.0
5-7.29 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.65 (1H, d
, J = 16.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 16.6 Hz).

【0405】

実施例265-j

3-[
(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸

【化348】



実施例216-jの方法に準じ、3-[
(E)-2-(2-フルオロフェニル)
-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル31m
gから標記化合物20mgを黄色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.03 (3H, s), 7.12-7.17 (1H, m), 7.20-7.24

(1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

【0406】

実施例266-j

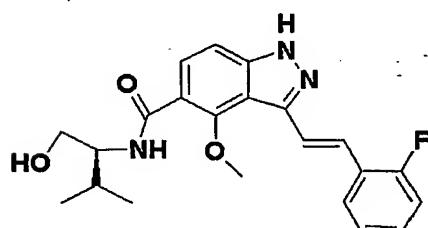
実施例102-gの方法に準じて、3-[(E) -2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例267-j～271-jの化合物を得た。

【0407】

実施例267-j

3-[(E) -2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [$(1S)$ -1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

【化349】



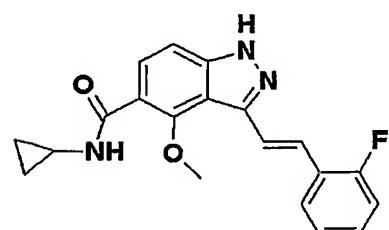
MS (ESI) m/z 398 MH^+

【0408】

実施例268-j

3-[(E) -2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化350】



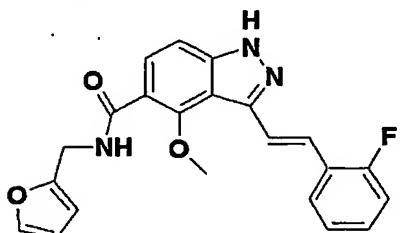
MS (ESI) m/z 352 MH^+

【0409】

実施例269-j

3-[（E）-2-（2-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化351】

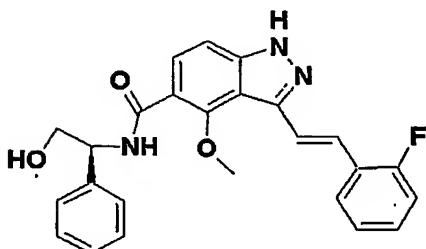
MS (ESI) m/z 392 MH⁺

【0410】

実施例270-j

3-[（E）-2-（2-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸「（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニル
エチル」-アミド

【化352】

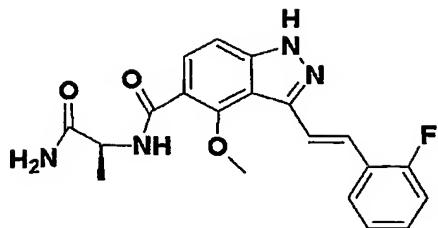
MS (ESI) m/z 432 MH⁺

【0411】

実施例271-j

3-[（E）-2-（2-フルオロフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸「（1S）-1-カルバモイルエチル」-ア
ミド

【化353】



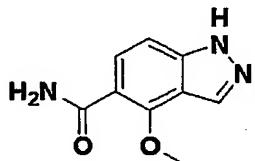
MS (ESI) m/z 383 MH⁺

【0412】

製造例 272-j

4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸 アミド

【化354】



製造例 97-j で得られた、4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボニトリル 4.7 g を実施例 215-j と同様な方法で処理し、粗製の標記化合物 1.5 g を茶色結晶として得た。

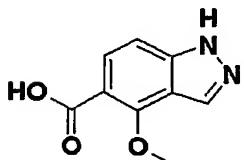
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.28 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, bs), 7.60 (1H, bs), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, s).

【0413】

製造例 273-j

4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸

【化355】



4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸 アミド 1.5 g を実施例 216-j と同様に処理し、標記化合物 4.5 g を茶色粗結晶として得た。

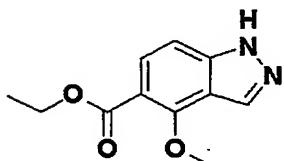
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.31 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, s).

【0414】

製造例274-j

4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化356】



4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸2 gをエタノール40m1、濃硫酸2.2m1の混合溶媒に加え、95℃で11時間攪拌した。反応液を氷冷後、氷冷しながら水をゆっくりと加え、析出した結晶を濾取して、水で洗浄した。その後減圧乾燥して標記化合物1.52gを、淡茶色粗結晶として得た。

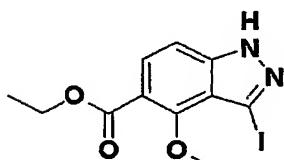
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.26 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, s).

【0415】

製造例275-j

3-ヨード-4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸 エチルエス
テル

【化357】



4-メトキシ-1H-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル1.33gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液15m1にヨウ素1.95gと水酸化カリウム0.85gを加え、室温下で1時間40分攪拌後、更にヨウ素を0.8g加え、3時間20分攪拌した。その後、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物1.68gを無色結晶として得た。

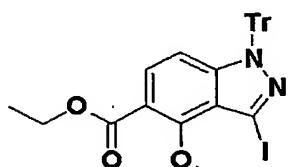
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.07 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.36 (1H, bs).

【0416】

製造例276-j

3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化358】



製造例94-i の方法に準じて、3-ヨード-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 1.68 g から、標記化合物 3.21 g を無色粗結晶として得た。

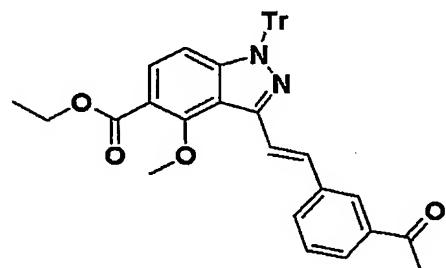
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.05 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14-7.17 (5H, m), 7.25-7.30 (10H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.0 Hz).

【0417】

製造例277-j

3-[(E) - 2 - (3-アセチルフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチル

【化359】



製造例181-g の方法に準じ、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560 mg と、3-アセ

チルスチレンから、標記化合物 150 mg を淡黄色針状結晶として得た。

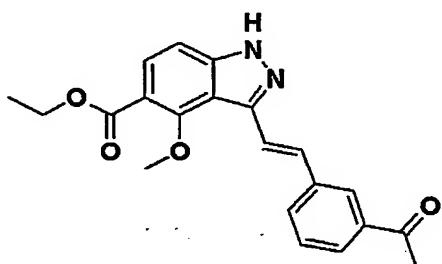
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17-7.25 (6H, m), 7.25-7.32 (9H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (1H, bs).

【0418】

実施例 278-j

3-[（E）-2-（3-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化360】



3-[（E）-2-（3-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1トトリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 150 mg を実施例 34-b と同様な方法で処理することにより、標記化合物 70 mg を無色粉末として得た。

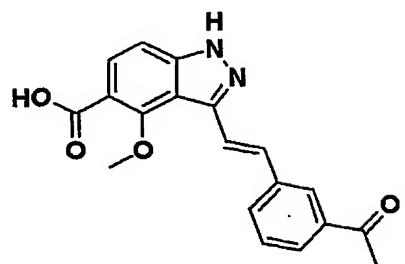
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.80 (1H, bd, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, bd, J = 7.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, bs).

【0419】

実施例 279-j

3-[（E）-2-（3-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化361】



3-[{(E)-2-(3-アセチルフェニル)ビニル}-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 70mg を実施例144-g と同様な方法で処理し、標記化合物 65mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.63 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz); 7.87 (1H, bd, J = 7.7 Hz), 7.93 (1H, bd, J = 7.7 Hz), 8.15 (1H, bs), 12.60-12.75 (1H, bs), 13.49 (1H, bs).

【0420】

実施例280-j

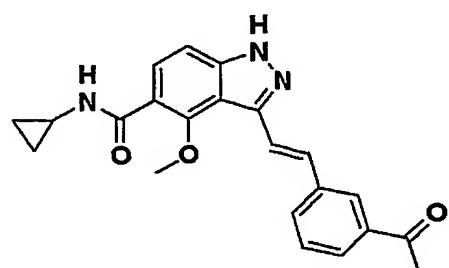
実施例102-g の方法に準じて、3-[{(E)-2-(3-アセチルフェニル)ビニル}-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例281-j～287-j の化合物を得た。

【0421】

実施例281-j

3-[{(E)-2-(3-アセチルフェニル)ビニル}-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド]

【化362】



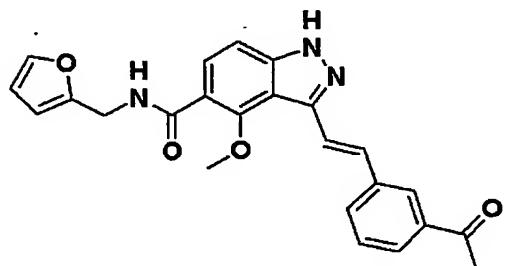
MS (ESI) m/z 376 MH⁺

【0422】

実施例282-j

3-[（E）-2-（3-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化363】

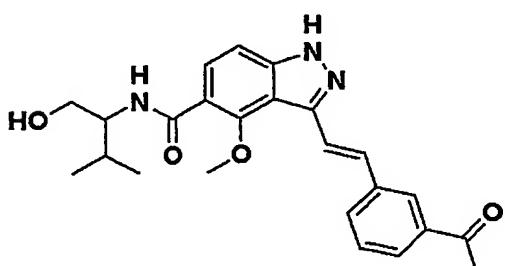
MS (ESI) m/z 416 MH⁺

【0423】

実施例283-j

3-[（E）-2-（3-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メ
チル-プロピル]-アミド

【化364】

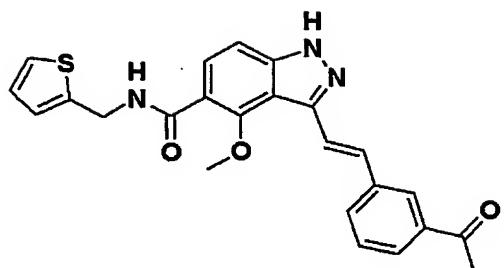
MS (ESI) m/z 422 MH⁺

【0424】

実施例284-j

3-[（E）-2-（3-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）-アミド

【化365】

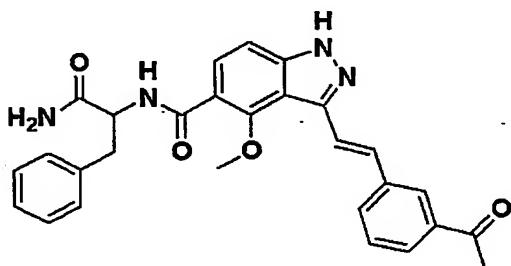
MS (ESI) m/z 432 MH⁺

【0425】

実施例285-j

3-[[(E)-2-[(3-アセチルフェニル)ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)アミド]

【化366】

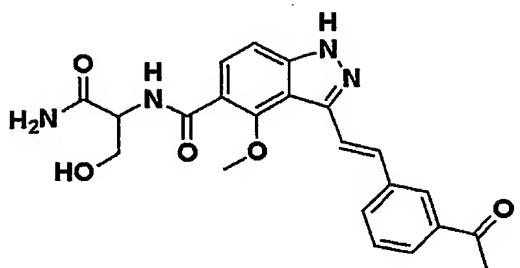
MS (ESI) m/z 483 MH⁺

【0426】

実施例286-j

3-[[(E)-2-[(3-アセチルフェニル)ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)アミド]

【化367】

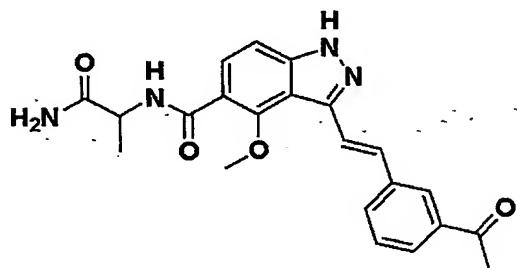
MS (ESI) m/z 423 MH⁺

【0427】

実施例287-j

3 - [(E) - 2 - (3 - アセチルフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 S) - 1 - カルバモイル - エチル] - アミド

【化368】

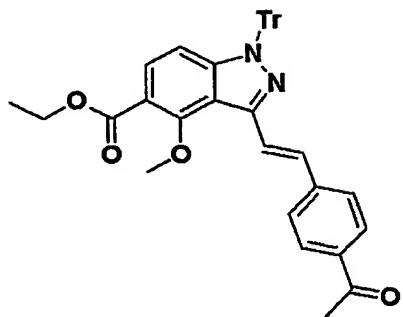
MS (ESI) m/z 407 MH⁺

【0428】

製造例288-j

3 - [(E) - 2 - (4 - アセチルフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル

【化369】



製造例276-jで得た、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル560mgと、4-アセチルスチレンを製造例181-gと同様な方法で処理し、標記化合物100mgを淡黄色針状結晶として得た。

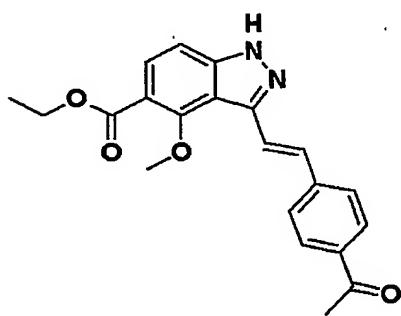
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.61 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.14 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.18-7.25 (6H, m), 7.25-7.32 (9H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz).

【0429】

実施例289-j

3-[[(E)-2-[(4-アセチルフェニル)ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチル]

【化370】



3-[[(E)-2-[(4-アセチルフェニル)ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル] 100mg

を実施例34-bと同様な方法で処理し、標記化合物50mgを無色粉末として得た。

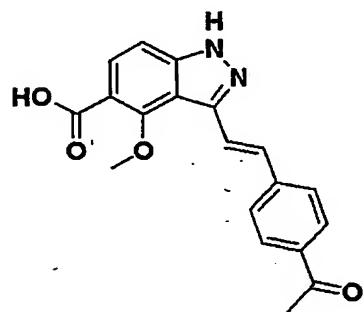
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.63 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.92 (1H, bd, J = 9.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.5 Hz).

【0430】

実施例290-j

3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化371】



3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル50mgを実施例144-gと同様な方法で処理し、標記化合物45mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.58 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.60-12.75 (1H, bs), 13.54 (1H, bs).

【0431】

実施例291-j

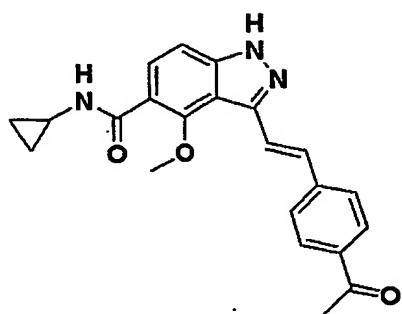
実施例102-gの方法に準じて、3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例292-j～298-jの化合物を得た。

【0432】

実施例292-j

3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化372】

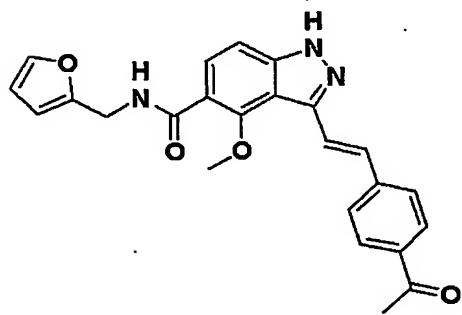
MS (ESI) m/z 376 MH⁺

【0433】

実施例293-j

3-[（E）-2-4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化373】

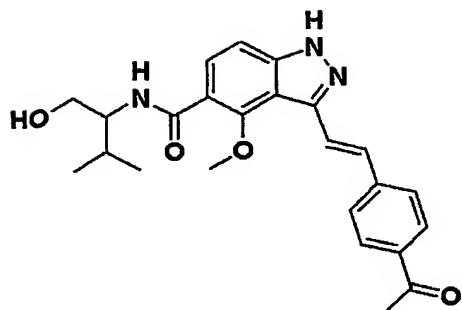
MS (ESI) m/z 416 MH⁺

【0434】

実施例294-j

3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

【化374】

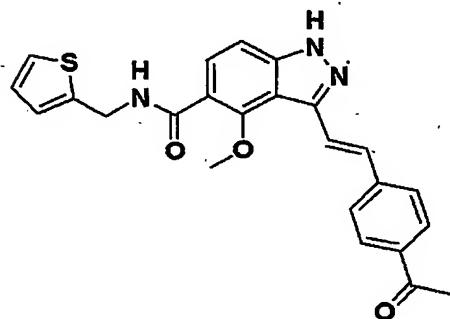
MS (ESI) m/z 422 MH⁺

【0435】

実施例295-j

3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）-アミド

【化375】

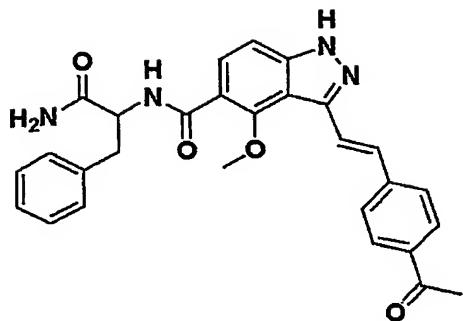
MS (ESI) m/z 432 MH⁺

【0436】

実施例296-j

3-[（E）-2-（4-アセチルフェニル）-ビニル]-4-メトキシ-1H
-インダゾール-5-カルボン酸（1-カルバモイル-2-フェニルエチル
）-アミド

【化376】

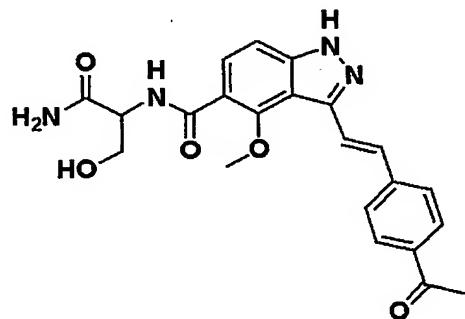
MS (ESI) m/z 483 MH⁺

【0437】

実施例 297-j

3 - [(E) - 2 - (4 - アセチルフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H
- インダゾール - 5 - カルボン酸 (1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチ
ル) - アミド

【化377】

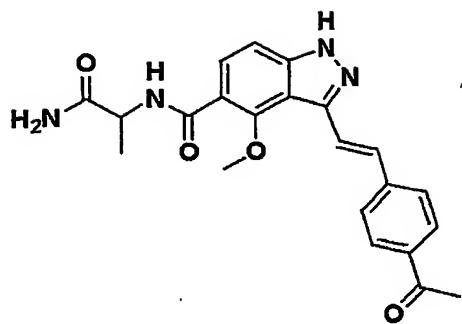
MS (ESI) m/z 423 MH⁺

【0438】

実施例 298-j

3 - [(E) - 2 - (4 - アセチルフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H
- インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 S) - 1 - カルバモイル - エチル] -
アミド

【化378】

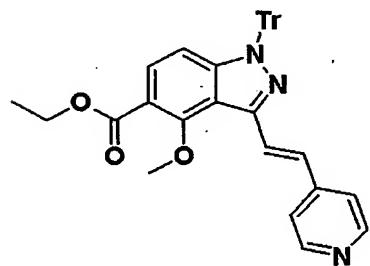
MS (ESI) m/z 407 MH⁺

【0439】

製造例299-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1-ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化379】



製造例276-jで得た、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560mgと、4-ビニルピリジン 160μlを製造例181-gと同様な方法で処理し、標記化合物 300mg を淡黄色油状物として得た。

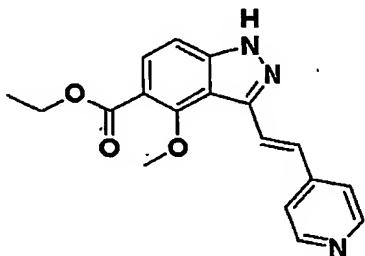
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17-7.23 (6H, m), 7.26-7.32 (9H, m), 7.17 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.57 (2H, d, J = 6.0 Hz).

【0440】

実施例300-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化380】



4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 300mg を実施例34-bと同様な方法で処理し、標記化合物 150mg を無色粉末として得た。

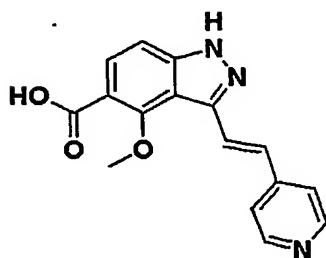
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.58 (2H, d, J = 5.7 Hz).

【0441】

実施例301-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸

【化381】



4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 150mg をテトラヒドロフラン 3ml-メタノール 1ml の混合溶媒に溶解し、5規定水酸化ナトリウム溶

液0.5mlを加えて50℃で4時間加熱した。反応液を酢酸で中和し、減圧下溶媒を留去し、粗製の標記化合物500mgを酢酸ナトリウムとの混合物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.58 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.56 (2H, d, J = 6.3 Hz).

【0442】

実施例302-j

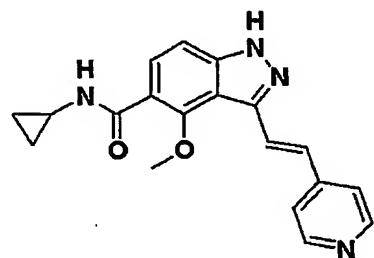
実施例102-gの方法に準じて、4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例303-j～309-jの化合物を得た。

【0443】

実施例303-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化382】



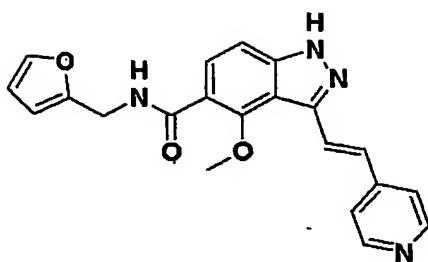
MS (ESI) m/z 335 MH⁺

【0444】

実施例304-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）アミド

【化383】

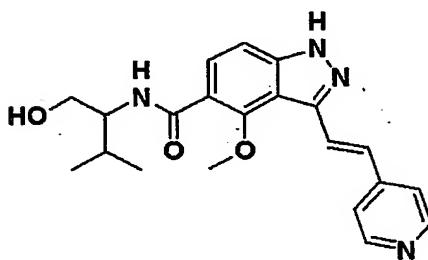
MS (ESI) m/z 375 MH⁺

【0445】

実施例305-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチ
ル-プロピル]-アミド

【化384】

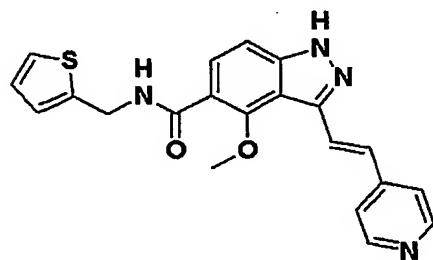
MS (ESI) m/z 381 MH⁺

【0446】

実施例306-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）-アミド

【化385】



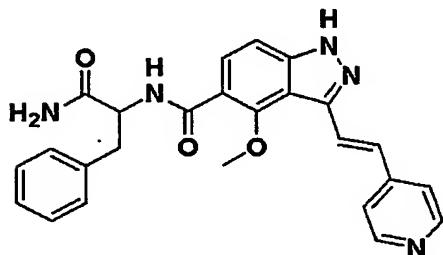
MS (ESI) m/z 391 MH⁺

【0447】

実施例307-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸（1-カルバモイル-2-フェニル-エチル）
-アミド

【化386】

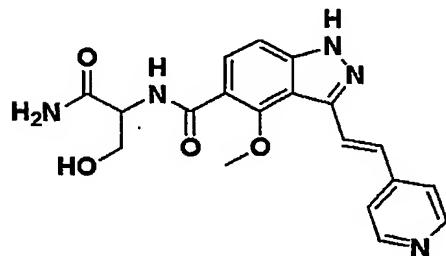
MS (ESI) m/z 442 MH⁺

【0448】

実施例308-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸（1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル）-アミド

【化387】

MS (ESI) m/z 382 MH⁺

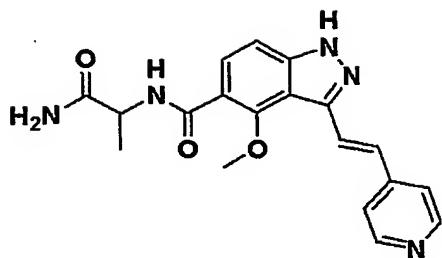
【0449】

実施例309-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-4-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイル-エチル]-ア

ミド

【化388】

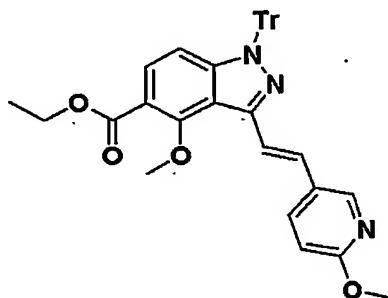
MS (ESI) m/z 366 MH⁺

【0450】

製造例310-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化389】



製造例276-jで得た、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560mgと、粗製の2-メトキシ-5-ビニルピリジン 500mgを、製造例181-gと同様な方法で処理し、標記化合物 70mgを無色粉末として得た。

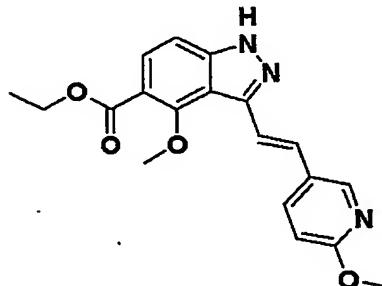
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15-7.24 (6H, m), 7.24-7.36 (10H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0451】

実施例311-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化390】



4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 7.0 mg を実施例3 4-b と同様な方法で処理し、標記化合物 3.5 mg を無色粉末として得た。

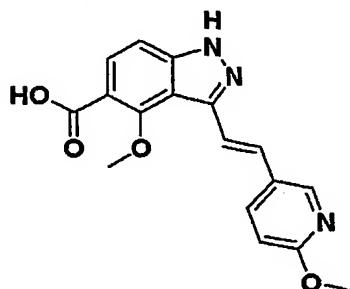
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.42 (3H, t, J = 7.5 Hz), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0452】

実施例3 12-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化391】



4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 3.5 mg を、実

施例144-gと同様な方法で処理し、標記化合物30mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0453】

実施例313-j

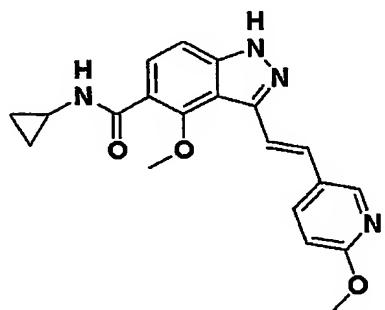
実施例102-gの方法に準じて、4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例314-j～320-jの化合物を得た。

【0454】

実施例314-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化392】



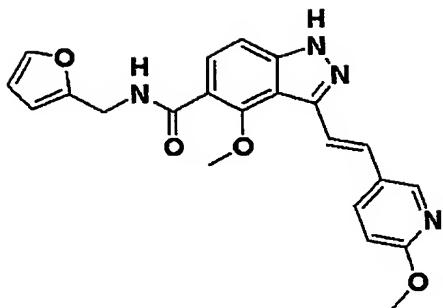
MS (ESI) m/z 365 MH⁺

【0455】

実施例315-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）アミド

【化393】

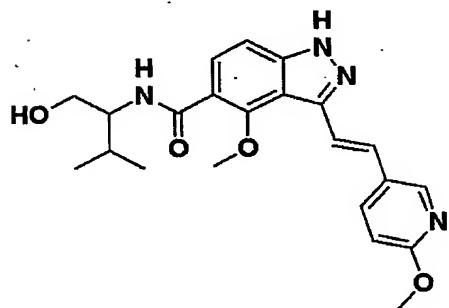
MS (ESI) m/z 405 MH⁺

【0456】

実施例316-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-2-プロピル] アミド

【化394】

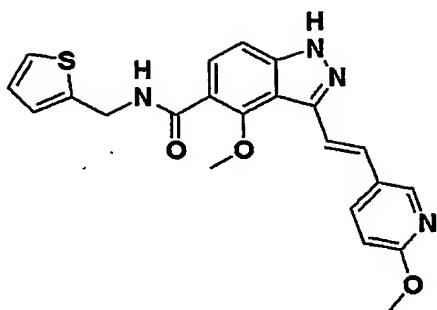
MS (ESI) m/z 411 MH⁺

【0457】

実施例317-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）アミド

【化395】

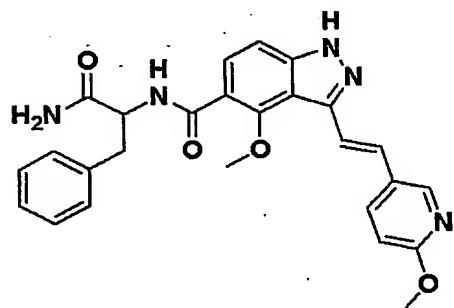
MS (ESI) m/z 421 MH⁺

【0458】

実施例318-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（1-カルバモイル-2-フェニルエチル）-アミド

【化396】

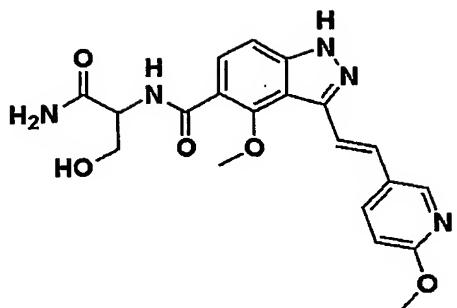
MS (ESI) m/z 472 MH⁺

【0459】

実施例319-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（1-カルバモイル-2-ヒドロキシ-エチル）-アミド

【化397】

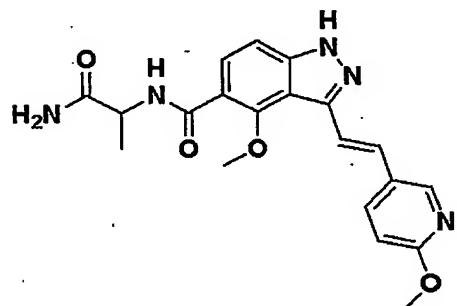
MS (ESI) m/z 412 MH⁺

【0460】

実施例320-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（6-メトキシピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイル-エチル] アミド

【化398】

MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0461】

製造例321-j

3-ヨード-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化399】



製造例26-dの方法に準じて、製造例97-jで得られた4-メトキシ-1

H-インダゾール-5-カルボニトリル 28.4 g から、標記化合物 52.8 g を黄色粗結晶として得た。

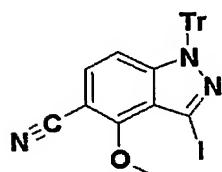
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.14 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.96 (1H, s).

【0462】

製造例 322-j

3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化400】



製造例 94-i の方法に準じて、3-ヨード-4-メトキシ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 52.8 g から、標記化合物 104.5 g を茶色粗結晶として得た。

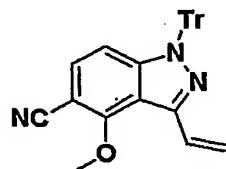
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (3H, s), 6.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10-7.18 (5H, m), 7.22-7.37 (10H, m).

【0463】

製造例 323-j

3-ビニル-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化401】



3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 1.02 g を製造例 123-k の方法で処理し、標記化合物 700 mg を無色針状結晶として得た

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (3H, s), 5.35 (1H, d, J = 2.0, 11.0 Hz),

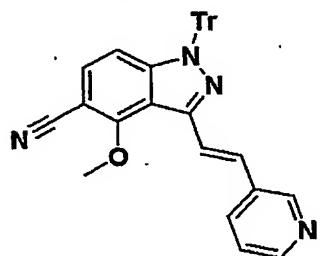
6.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, dd, J = 2.0, 17.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12-7.18 (6H, m), 7.14 (1H, d, J = 11.0, 17.9 Hz), 7.25-7.34 (9H, m).

【0464】

製造例324-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-ト
リチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化402】



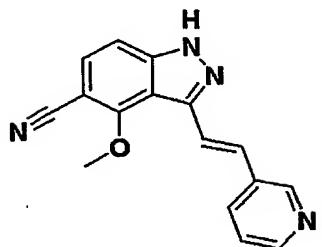
3-ビニル-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル300mgと、3-プロモピリジン180u1をトリエチルアミン1m1-アセトニトリル5m1の混合溶媒に溶解し、トリ-p-トリルホスフィン40mg、酢酸パラジウム（II）27mgを加え110℃で24時間加熱した。反応液にシリカゲルを加え減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7:3）で精製し、標記化合物120mgを淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (3H, s), 6.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.16-7.22 (6H, m), 7.26-7.34 (10H, m), 7.41 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.83 (1H, dt, J = 2.2, 8.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 2.2, 5.3 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0465】

実施例325-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボニトリル

【化403】

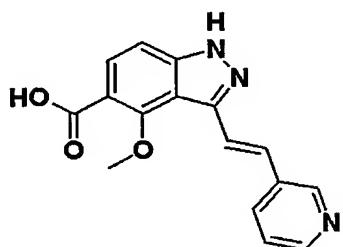
4-メトキシ-3-[{(E)-2-(ピリジン-3-イル)-1ビニル}-1H-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル] 120mg を実施例34-bと同様な方法で処理し、標記化合物 76mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.24 (3H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 4.8, 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 16.6 Hz), 8.14 (1H, dt, J = 1.9, 8.2 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 1.9, 4.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 13.77 (1H, bs).

【0466】

実施例326-j

4-メトキシ-3-[{(E)-2-(ピリジン-3-イル)-1ビニル}-1H-インダゾール-5-カルボン酸]

【化404】

4-メトキシ-3-[{(E)-2-(ピリジン-3-イル)-1ビニル}-1H-インダゾール-5-カルボニトリル] 70mg を、実施例243-jと同様な方法でアルカリ加水分解し、標記化合物 42mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.97 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 4.5, 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 8

.50 (1H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 8.72 (1H, d, J = 1.8 Hz), 13.53 (1H, bs).

【0467】

実施例327-j

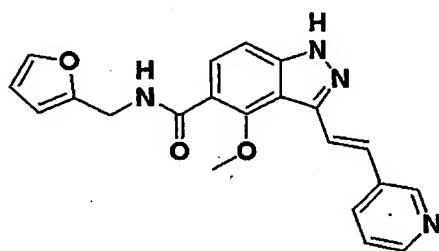
実施例102-gの方法に準じて、4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例328-j～334-jの化合物を得た。

【0468】

実施例328-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（フラン-2-イルメチル）-アミド

【化405】



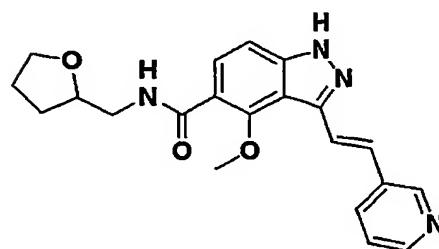
MS (ESI) m/z 375 MH⁺

【0469】

実施例329-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（テトラヒドロフラン-2-イルメチル）-アミド

【化406】



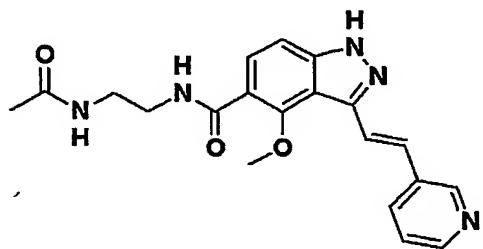
MS (ESI) m/z 379 MH⁺

【0470】

実施例330-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸（2-アセチルアミノエチル）-アミド

【化407】

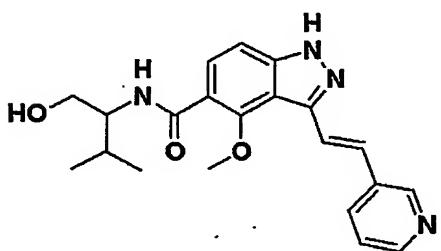
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0471】

実施例331-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチ
ループロピル]-アミド

【化408】

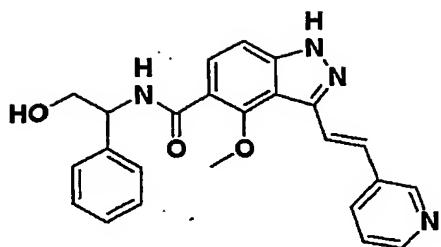
MS (ESI) m/z 381 MH⁺

【0472】

実施例332-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-
インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニル-
エチル]-アミド

【化409】

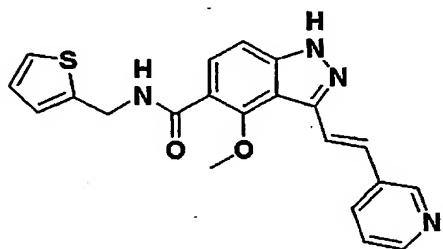
MS (ESI) m/z 415 MH⁺

【0473】

実施例333-j

4-メトキシ-3-[[(E)-2-((ピリジン-3-イル)-ビニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸-(チオフェン-2-イルメチル)-アミド]

【化410】

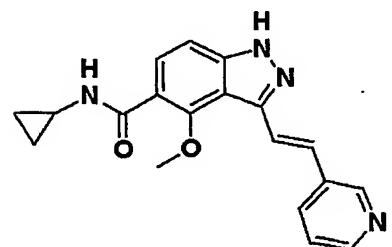
MS (ESI) m/z 391 MH⁺

【0474】

実施例334-j

4-メトキシ-3-[[(E)-2-((ピリジン-3-イル)-ビニル)-1H-インダゾール-5-カルボン酸-シクロプロピルアミド]

【化411】

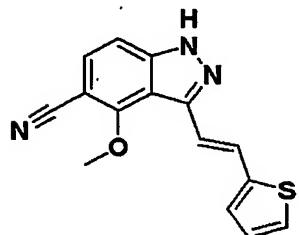
MS (ESI) m/z 335 MH⁺

【0475】

実施例335-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化412】



2-ビニルチオフェンと製造例322-jで得られた3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル500mgを実施例100-gに従い反応することにより、標記化合物110mgを淡黄色粉末として得た。

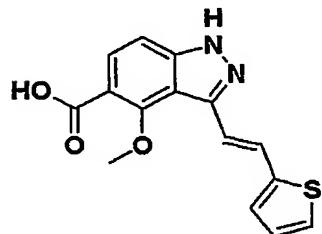
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.21 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.7, 5.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.34 (1H, bd, J = 3.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, bd, J = 5.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 16.3 Hz):

【0476】

実施例336-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化413】



4-メトキシ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル110mgを実施例243-jと同様な方法でアルカリ加水分解し、標記化合物40mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.6, 5.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.52 (1H, bd, J = 3.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz).

【0477】

実施例 337-j

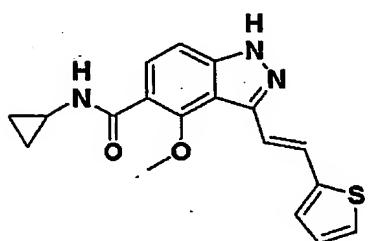
実施例 102-g の方法に準じて、4-メトキシ-3-[(E) - 2-(チオフェン-2-イル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 338-j ~ 342-j の化合物を得た。

【0478】

実施例 338-j

4-メトキシ-3-[(E) - 2-(チオフェン-2-イル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化414】



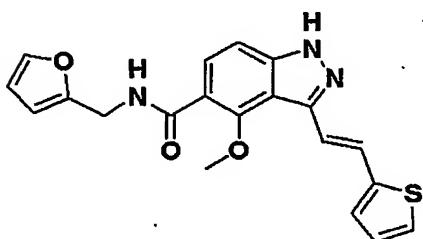
MS (ESI) m/z 340 MH⁺

【0479】

実施例 339-j

4-メトキシ-3-[(E) - 2-(チオフェン-2-イル) - ビニル] - 1H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) - アミド

【化415】



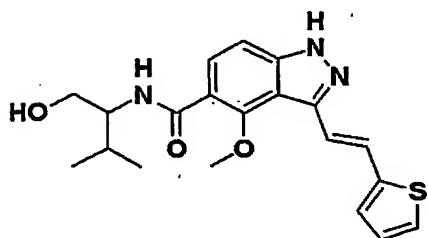
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0480】

実施例 340-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル] アミド

【化416】

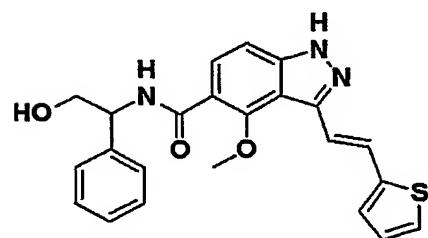
MS (ESI) m/z 386 MH⁺

【0481】

実施例 341-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル] アミド

【化417】

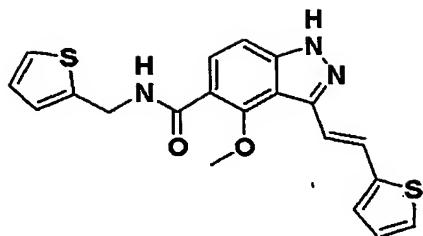
MS (ESI) m/z 420 MH⁺

【0482】

実施例 342-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（チオフェン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸（チオフェン-2-イルメチル）アミド

【化418】

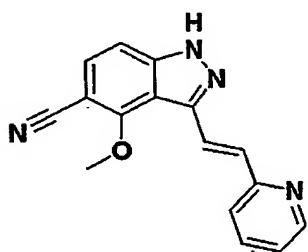
MS (ESI) m/z 396 MH⁺

【0483】

実施例343-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化419】



実施例100-gに従い、2-ビニルピリジンと製造例322-jで得られた3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル500mgから、標記化合物110mgを無色粉末として得た。

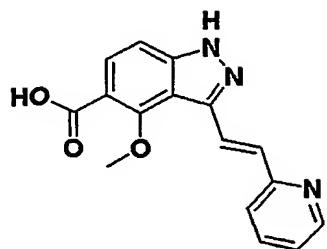
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.23 (3H, s), 7.30 (1H, ddd, J = 1.1, 4.6, 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 1.8, 7.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.64 (1H, ddd, J = 1.1, 1.8, 4.6 Hz), 13.73-13.85 (1H, bs).

【0484】

実施例344-j

4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-2-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化420】



4-メトキシ-3-[{(E)-2-(ピリジン-2-イル)ビニル}-1H-インダゾール-5-カルボニトリル]110mgを、実施例243-jと同様な方法でアルカリ加水分解し、標記化合物40mgを淡黄色粉末として得た。

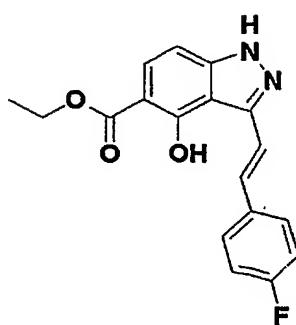
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.95 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J = 5.0, 7.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, dt, J = 1.7, 7.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 16.1 Hz), 8.61 (1H, bd, J = 5.0 Hz), 13.53 (1H, bs).

【0485】

実施例345-j

3-[{(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル}-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化421】



製造例274-jで得られた、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル5.05gの1, 2-ジメトキシエタン70ml溶液に、(E)-2-(4-フルオロフェニル)ビニルボロン酸1.57g、炭酸水素ナトリウム2.16gの34ml水溶液、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)496.9mgを順次加え、窒

素雰囲気下110°Cで21時間攪拌した。反応液を室温まで冷まし、飽和塩化アンモニウム水溶液にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で1回ずつ洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗カップリング体を得た。得られた粗生成物を、塩化メチレン85mlに溶かし、氷冷下で三臭化ホウ素の1M塩化メチレン溶液21.5mlを加えて、窒素雰囲気下室温で19時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチル：テトラヒドロフラン=1:1混合溶媒で2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物608mgをオレンジ色結晶として得た。

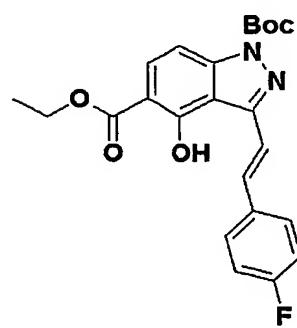
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.37 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.64-7.72 (3H, m), 12.21 (1H, s), 13.47 (1H, s).

【0486】

製造例346-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 5-エチルエステル

【化422】



3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 553mg のテトラヒドロ

フラン 1.5 ml 溶液にジ-tert-ブチル ジカーボネート 257.5 mg、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 41.5 mg を加えて、氷冷下で 1 時間 15 分攪拌した。その後、水を加えて、ジエチルエーテルで 2 回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 431.2 mg を無色結晶として得た。

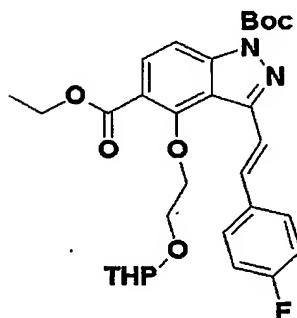
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (9H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 12.15 (1H, s).

【0487】

製造例 347-j

3-[(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - [2 - (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - エトキシ] - 1 H - インダゾール-1, 5 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 5 - エチルエステル

【化423】



3-[(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 1, 5 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 5 - エチルエステル 200 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 13 ml 溶液に 2 - (2 - プロモエトキシ) - テトラヒドロピラン 196.5 mg、炭酸セシウム 306.3 mg を加えて、1 時間 30 分室温で攪拌後、50 °C で 17 時間攪拌し、2 - (2 - プロモエトキシ) - テトラヒドロピラン 196.5 mg、炭酸セシウム 306.3 mg を加えて 3 時間室温で攪拌し、2 時間 50 °C で攪拌後、2 -

(2-ブロモエトキシ) - テトラヒドロピラン 554 mg を加えて、更に 50 °C で 4 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 147 mg を無色オイルとして得た。

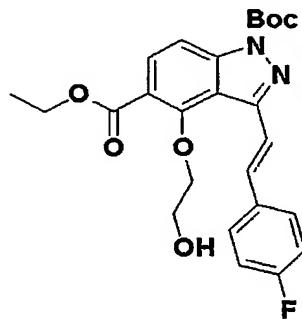
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.79 (6H, m), 1.44 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.75 (9H, s), 3.40-3.56 (1H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.28-4.47 (2H, m), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0488】

製造例 348-j

3-[(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ピニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1H - インダゾール - 1, 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - プチルエステル 5 - エチルエステル

【化424】



3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ピニル] - 4 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - 1H - インダゾール - 1, 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - プチルエステル 5 - エチルエステル 147 mg のテトラヒドロフラン 1. 5 ml 溶液に 2 規定塩酸 1. 5 ml を加えて、室温下 19 時間攪拌した。その後、水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留

去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物87. 1mgを無色オイルとして得た。

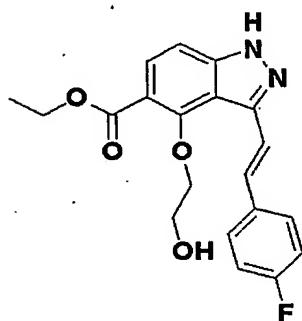
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.75 (9H, s), 3.4 2-3.45 (1H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.43 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0489】

実施例349-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-（2-ヒドロキシエトキシ）-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

【化425】



3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-（2-ヒドロキシエトキシ）-1H-インダゾール-1, 5-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 5-エチルエステル87. 1mgを実施例34-bと同様な方法で処理することにより、標記化合物31. 3mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.41 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz).

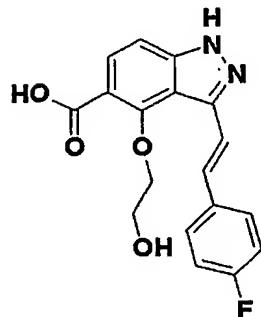
MS (ESI) m/z 371 MH⁺

【0490】

実施例350-j

3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸

【化426】



3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル 31.3 mg を 216 - j に準じた方法で加水分解することにより、標記化合物 25 mg を黄色粗結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.98 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.25 (2H, t, J = 4.4 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 341 MH⁺

【0491】

実施例 351 - j

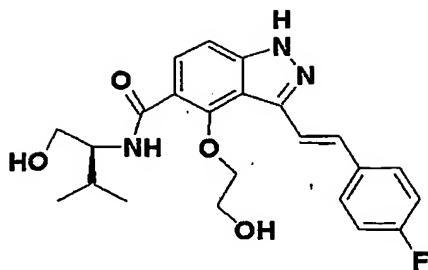
実施例 102 - g の方法に準じて、3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸と各種アミンから、実施例 352 - j ~ 356 - j の化合物を得た。

【0492】

実施例 352 - j

3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [(1S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル] - アミド

【化427】

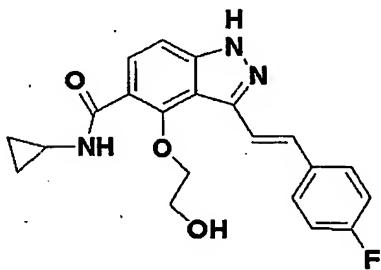
MS (ESI) m/z 428 MH⁺

【0493】

実施例353-j

3-[2-((E)-2-(4-fluorophenyl)vinyl)-4-(2-hydroxypropanoyl)-1H-indazol-5-yl]propan-1-ol

【化428】

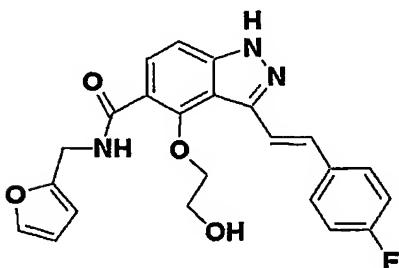
MS (ESI) m/z 382 MH⁺

【0494】

実施例354-j

3-[2-((E)-2-(4-fluorophenyl)vinyl)-4-(2-hydroxypropanoyl)-1H-indazol-5-yl]propan-1-ol (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化429】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.82 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.08 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.62 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 2.0, 3.6 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d d, J = 0.8, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz).

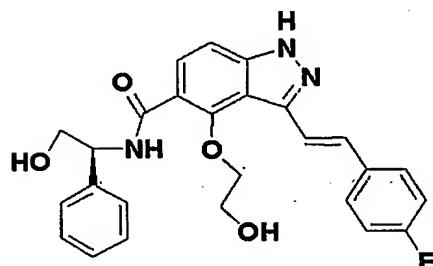
MS (ESI) m/z 422 MH⁺

【0495】

実施例355-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-（2-ヒドロキシエトキシ）-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

【化430】



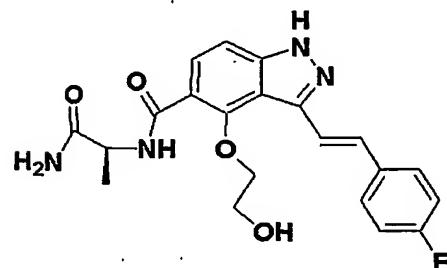
MS (ESI) m/z 462.5 MH⁺

【0496】

実施例356-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-（2-ヒドロキシエトキシ）-1H-インダゾール-5-カルボン酸 [（1S）-1-カルバモイルエチル]-アミド

【化431】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.52 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.94–4.06 (2H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 4.60–4.67 (1H, m), 7.08–7.16 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.66–7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz).

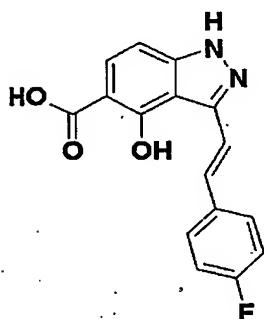
MS (ESI) m/z 413 MH⁺

【0497】

実施例357-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化432】



実施例345-jで得られた3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル5.1.6mgを実施例217-jに準じた方法で処理することにより、標記化合物6.1.8mgを茶色粗結晶として得た。

MS (ESI) m/z 297 MH⁺

【0498】

実施例358-j

実施例102-gの方法に準じて、3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例359-j～363-jの化合物を得た。

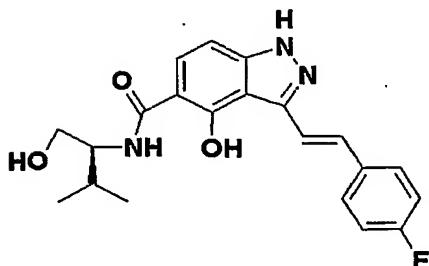
【0499】

実施例359-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1H-インダゾール-5-カルボン酸

H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル] -アミド

【化433】



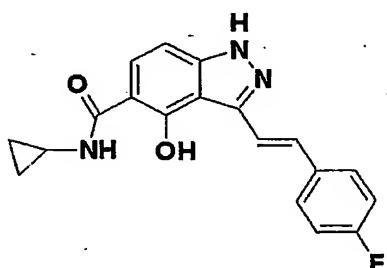
MS (ESI) m/z 384 MH⁺

【0500】

実施例360-j

3-[(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - H - インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化434】



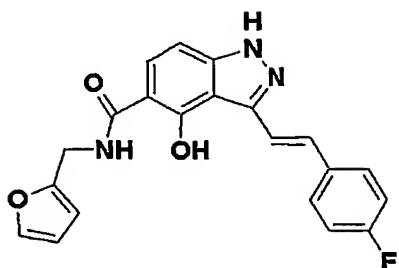
MS (ESI) m/z 338 MH⁺

【0501】

実施例361-j

3-[(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド

【化435】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.58 (2H, s), 6.30–6.33 (1H, m), 6.35–6.38 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08–7.16 (2H, m), 7.42–7.45 (1H, m), 7.56–7.68 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.8 Hz).

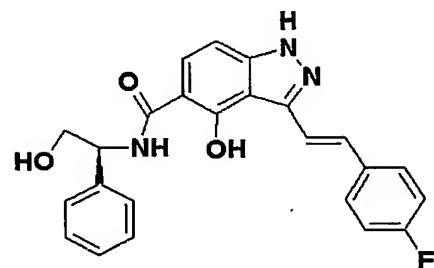
MS (ESI) m/z 378 MH⁺

【0502】

実施例362-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1-H-インダゾール-5-カルボン酸 「（1S）-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル」-アミド

【化436】



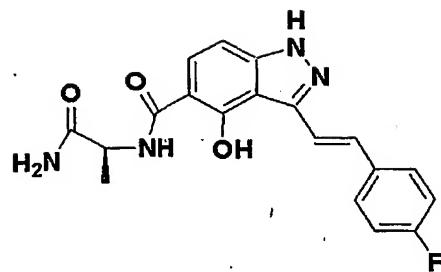
MS (ESI) m/z 418 MH⁺

【0503】

実施例363-j

3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-4-ヒドロキシ-1-H-インダゾール-5-カルボン酸 「（1S）-1-カルバモイルエチル」-アミド

【化437】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.51 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.62 (1H, q), 6.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.05 – 7.20 (2H, m), 7.46–7.72 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.2 Hz).

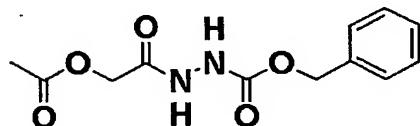
MS (ESI) m/z 369 MH⁺

【0504】

製造例364

酢酸 2-(N' -ベンジロキシカルボニルヒドラジノ) -2-オキソエチル エステル

【化438】



ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 2.04 g の塩化メチレン 40 ml 溶液に、トリエチルアミン 2.57 ml を加えた。氷冷攪拌下、アセトキシアセチルクロライド 1.32 ml の塩化メチレン 20 ml 溶液を、25分間かけて滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより得られた固体物をジエチルエーテルで洗浄してろ取することにより標記化合物 1.92 g を白色結晶として得た。

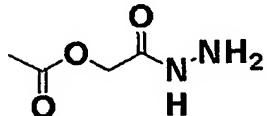
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.09 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.26–7.40 (5H, m), 9.25 (1H, bs), 9.95 (1H, bs).

【0505】

製造例365

酢酸 ヒドラジノカルボニル エチル エステル

【化439】



酢酸 2-(N'-ベンジロキシカルボニルヒドラジノ)-2-オキソエチル エステル 1.92 g をエタノール 20 ml に溶解し、10% パラジウム-炭素 900 mg を加えた。室温中、1気圧水素雰囲気下で5時間攪拌した後、セライトろ過をし、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 0.96 g を淡黄色オイルとして得た。

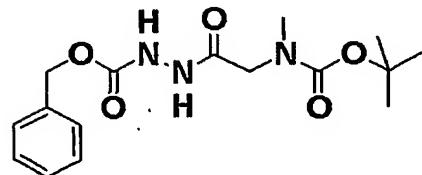
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.07 (3H, s), 4.27 (2H, bs), 4.42 (2H, s), 9.20 (1H, bs).

【0506】

製造例366

N'-(2-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)アセチル)-ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル

【化440】



2-(tert-ブトキシカルボニルメチルアミノ)アセ酸 6.95 g、ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 6.1 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 6.18 g、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 19.2 ml を N, N-ジメチルホルムアミド 120 ml に溶解し、室温攪拌下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 10.6 g を加えた。室温で17時間攪拌後水を加え、酢酸エチルで抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製することにより、標記化合物10.9gを得た。

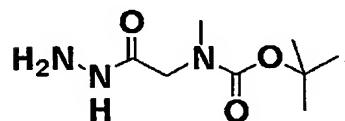
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.25-1.46 (9H, m), 2.68-2.86 (3H, m), 3.80 (2H, d, J = 16.8 Hz), 5.07 (2H, s), 7.25-7.46 (5H, m), 9.21 (1H, bs), 9.76 (1H, bs).

【0507】

製造例367

ヒドラジンカルボニルメチルメチルカルバミック酸 tert-ブチルエス
テル

【化441】



製造例365に従い、N' - [2 - (tert-ブキシカルボニルメチルアミノ) - アセチル] - ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 10.9 g から、標記化合物 6.64 g を得た。

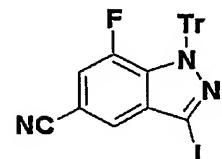
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.36 (9H, d, J = 19.6 Hz), 2.77 (3H, d, J = 14.8 Hz), 3.69 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.18 (2H, bs), 8.98 (1H, d, J = 11.6 Hz).

【0508】

製造例368-k

3-ヨード-7-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニ
トリル

【化442】



製造例120-kで得られた、7-フルオロ-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 12.8 g を製造例206-h と同様な方法で処理し、次いで製造例

31-cと同様な方法で処理することにより、標記化合物21. 2 gを薄茶結晶として得た。

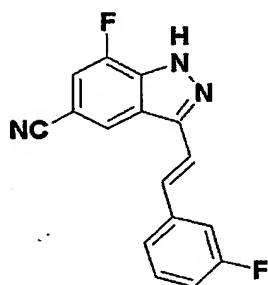
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (1H, dd, J = 10.4, 1.2 Hz), 7.07-7.38 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 1.2 Hz).

【0509】

実施例369-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル

【化443】



3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル1. 03 gを実施例100-gと同様な方法で処理し、次いで実施例34-bと同様に処理することにより、標記化合物348mgを淡黄色結晶として得た。

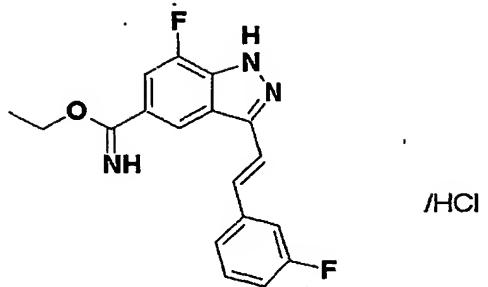
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.14 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.14-7.47 (1H, m), 7.56-7.71 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 10.4 Hz).

【0510】

実施例370-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

【化444】



7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1
H-インダゾール-5-カルボニトリル 4.88 g をエタノール 100mL に溶
解し、氷冷攪拌下、塩化水素を 20 分間吹き込んだ。室温で 19 時間攪拌した後
、減圧下溶媒を留去し、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄後、ろ取するこ
とにより標記化合物 2. 86 g を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.68 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.69 (2H, q, J = 6.
8 Hz), 7.07 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.57 (1H, d, J
= 16.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.77 (1h, dd, J = 1.2, 7.2 Hz),
8.81 (1H, s).

【0511】

実施例 371-k

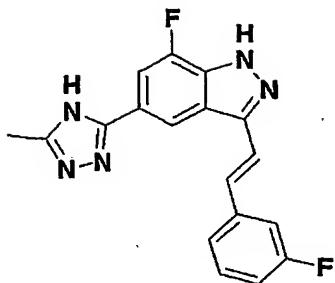
7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1
H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、市
販のヒドラジド 3 当量あるいは製造例 365 で得られたヒドラジド 3 当量と、3
当量のトリエチルアミンをエタノールに溶解し、80℃で 18 時間攪拌した。溶
媒を留去した後、実施例 102-g と同様の精製条件を用いた LC-MS で精製
し、実施例 372-k ~ 374-k の化合物を得た。

【0512】

実施例 372-k

7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 5 -
(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - 1 H-インダ
ゾール

【化445】

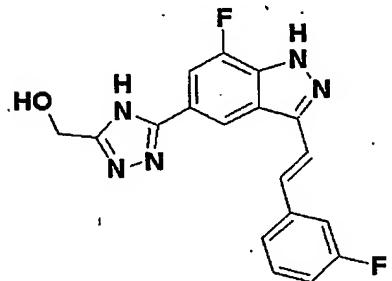
MS (ESI)m/z 338 MH⁺

【0513】

実施例373-k

(5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル
1 - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3
- イル) - メタノール

【化446】

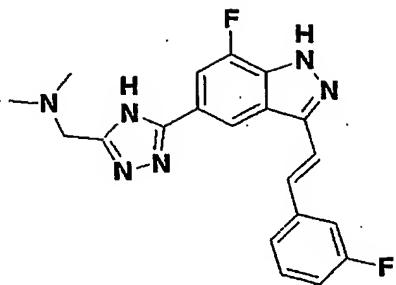
MS (ESI)m/z 354 MH⁺

【0514】

実施例374-k

(5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル
1 - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3
- イルメチル) - ジメチルアミン

【化447】

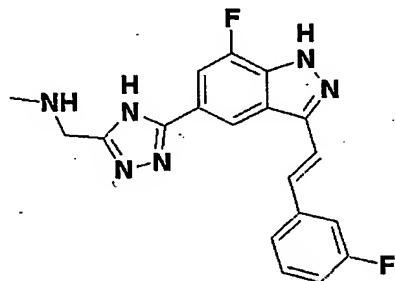
MS (ESI)m/z 381 MH⁺

【0515】

実施例375-k

(5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル
1 - 1 H - インダゾール - 5 - イル} - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3
- イルメチル) - メチルアミン

【化448】



実施例370-kで得られた7-フルオロ-3-[(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、製造例367で得られたヒドラジド3当量と、3当量のトリエチルアミンをエタノールに溶解し、80℃で18時間攪拌した。溶媒を留去し、トリフルオロ酢酸で処理した後LC-MSで精製し、標記化合物を得た。

MS (ESI)m/z 367 MH⁺

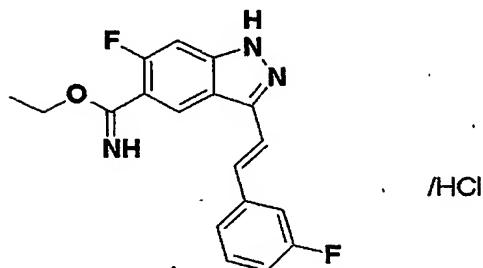
【0516】

実施例376-g

6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H

-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

【化449】



実施例100-gで得られる、6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル100mgより、製造例370-kの方法に準じて、標記化合物120mgを淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.51 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.66 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.69 (4H, m), 8.83 (1H, d, J = 6.8 Hz).

【0517】

実施例377-g

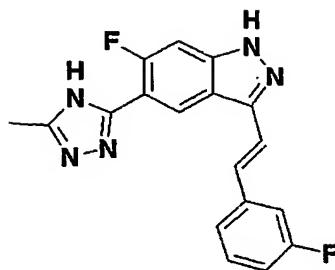
実施例371-kまたは375-kの方法に準じ、6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩から、実施例378-g～381-gの化合物を得た。

【0518】

実施例378-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（3-フルオロフェニル）-ビニル]-5-（5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル）-1H-インダゾール

【化450】

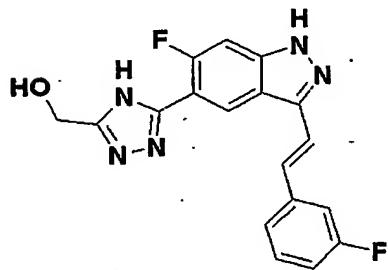
MS (ESI)m/z 338 MH⁺

【0519】

実施例 379-g

(5 - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル
1 - 1 H - インダゾール - 5 - イル} - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3
- イル) - メタノール

【化451】

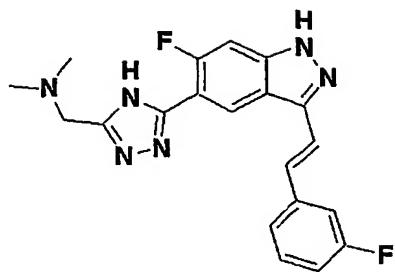
MS (ESI)m/z 354 MH⁺

【0520】

実施例 380-g

(5 - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル
1 - 1 H - インダゾール - 5 - イル} - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3
- イルメチル) - ジメチルアミン

【化452】

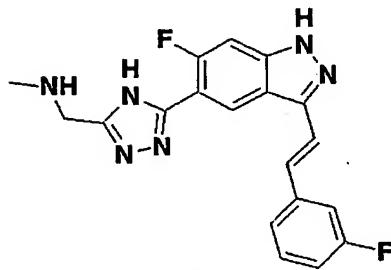
MS (ESI)m/z 381 MH⁺

【0521】

実施例381-g

(5 - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル} - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルメチル) - メチルアミン

【化453】

MS (ESI)m/z 367 MH⁺

【0522】

実施例382-k

7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

【化454】



製造例368-kで得られる、3-ヨード-7-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリル5. 15 gと、4-フルオロースチレンから、実施例369-kの方法により、標記化合物1. 68 gを得た。

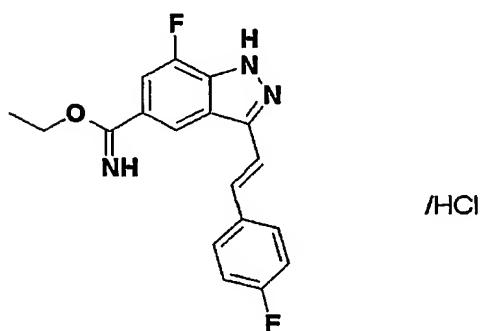
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.24 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 8.8, 5.6 Hz), 8.76 (1H, s).

【0523】

実施例383-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

【化455】



7-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル1. 68 gから、実施例370-kに従い、標記化合物1. 81 gを得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.64 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.82-7.9

3 (4H, m), 9.20 (1H, s).

【0524】

実施例384-k

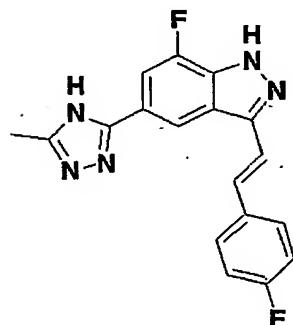
実施例371-kまたは375-kの方法に準じ、7-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩から、実施例385-k～実施例387-kの化合物を得た。

【0525】

実施例385-k

7-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-5-（5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル）-1H-インダゾール

【化456】



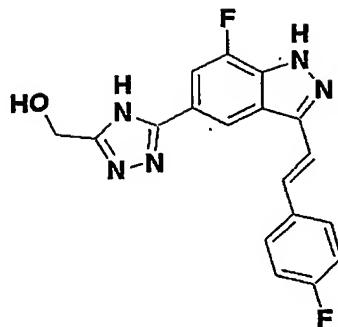
MS (ESI)m/z 338 MH⁺

【0526】

実施例386-k

(5-16-フルオロ-3-[（E）-2-（4-フルオロフェニル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-メタノール

【化457】

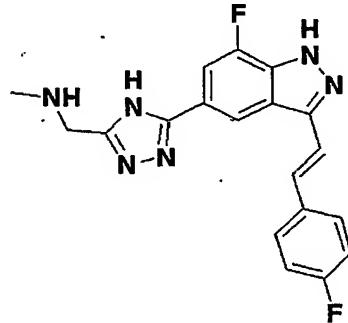
MS (ESI)m/z 354 MH⁺

【0527】

実施例387-k

(5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル
1 - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3
- イルメチル) - メチルアミン

【化458】

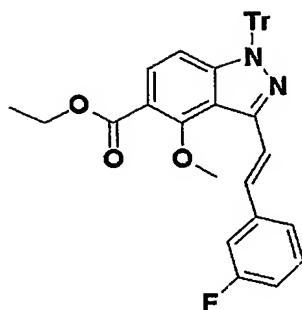
MS (ESI)m/z 367 MH⁺

【0528】

製造例388-j

3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 -
トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 エチルエステル

【化459】



製造例276-jで得られた、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル3.21gと、製造例137で得られた2-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4, 4, 5, 5, -テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン2.3gを、実施例214-jに準じた方法に従い反応させることにより、標記化合物1.72gを無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, J = 7.4 Hz), 4.04 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.14-7.46 (19H, m), 7.43 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.4 Hz).

【0529】

製造例389-j

3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化460】



3-[(E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル1.61gを

実施例216-jに準じた方法で加水分解することにより、標記化合物1. 64 gを橙色粗結晶として得た。

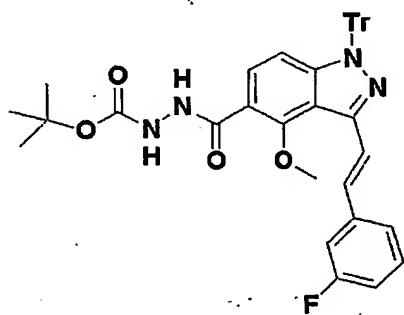
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.04 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.9 7-7.01 (1H, m), 7.17-7.41 (20H, m), 7.66 (1H, d, J = 16.4 Hz).

【0530】

製造例390-j

N' - {3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニル} - ヒドラジンカルボン酸 tert - ブチルエステル

【化461】



3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 9.4 mg とヒドラジンカルボン酸 tert - ブチル エステル 3.4. 4 mg を実施例127-kに準じた方法で縮合し、標記化合物126. 9 mg を淡黄色粗結晶として得た。

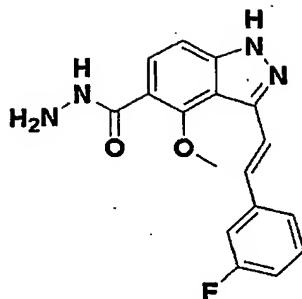
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 4.09 (3H, s), 6.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.75 (1H, bs), 6.92-6.98 (1H, m), 7.15-7.33 (18H, m), 7.40 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.40 (1H, bs).

【0531】

実施例391-j

3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 ヒドラジド

【化462】



N' - {3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニル} - ヒドラジンカルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル 113. 7 mg を実施例 34 - b に準じた方法で脱保護し、標記化合物 38 mg を無色粗結晶として得た。

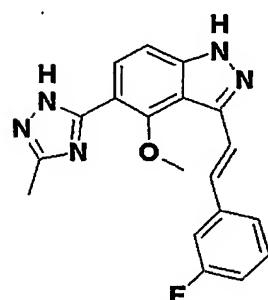
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.96 (3H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.55 (1H, s), 13.49 (1H, b s).

【0532】

実施例 392 - j

3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 5 - (5 - メチル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 1 H - インダゾール

【化463】



3 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 ヒドラジド 19 mg のエタノール 4 ml 懸濁液に、O - メチル アセトイミデート・塩酸塩 50 mg とトリエチルアミン 0.19 ml を加え、封管中 150 °C で 17.5 時間攪拌した。室温に戻し、溶媒を

減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、更にLC-MSで精製分離して、標記化合物1. 1.7mgを黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI)m/z 350 MH⁺

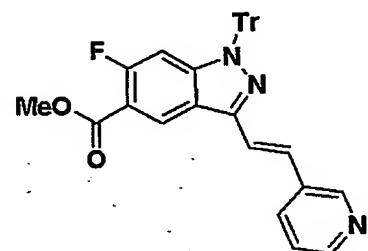
【0533】

製造例393-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-ト

リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

【化464】



製造例1.81-gの方法に準じ、製造例1.41-gで得られた3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル5.76mgに3-ビニルピリジン2.35mgを作用し、標記化合物3.12mgを山吹色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3.86 (3H, s), 6.01 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.16-7.25 (6H, m), 7.32-7.46 (11H, m), 7.76 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.77 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.2 Hz).

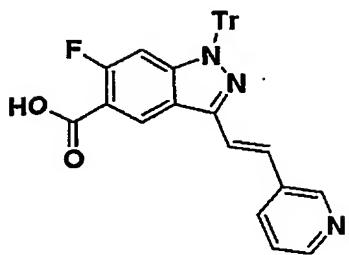
【0534】

製造例394-g

6-フルオロ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1-ト

リチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【化465】



製造例 1 4 4 - g の方法に準じ、6-フルオロ-3-[(E) - 2- (ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1-トリチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル 1 8 7 m g から、標記化合物 1 8 7 m g を黄土色結晶として得た。

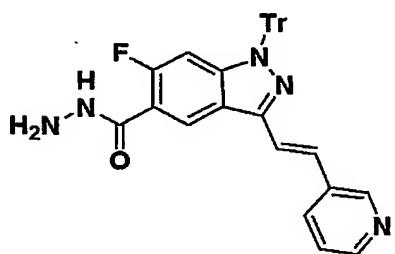
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 5.99 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.16-7.25 (6H, m), 7.30-7.46 (11H, m), 7.74 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.88 (1H, s), 13.20 (1H, bs).

【0535】

製造例 3 9 5 - g

6-フルオロ-3-[(E) - 2- (ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1-トリチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 ヒドラジド

【化466】



実施例 1 2 7 - k に準じた方法で、6-フルオロ-3-[(E) - 2- (ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1-トリチル-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 1 1 0 m g とヒドラジン・一水和物 2 1 0 m g を縮合し、標記化合物 2 9 m g を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.50 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 11.6 Hz),

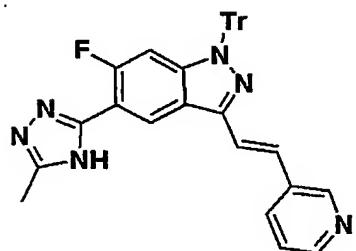
7.16-7.26 (6H, m), 7.28-7.46 (10H, m), 7.48 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.42 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.87 (1H, s), 9.57 (1H, s).

【0536】

製造例396-g

6-フルオロ-5-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-[^E(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール

【化467】



6-フルオロ-3-[^E(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 ヒドラジド 2.8 mg のメタノール 2 ml 溶液に、S-メチル チオアセトイミデート・沃化水素酸塩 1.1 mg を加え、室温で 20 分間攪拌した。ついで反応液にトリエチルアミン 5.0 μ l を加え、60~75°C で 1 晚攪拌した。反応液に酢酸エチル 1.5 ml を加え、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム = 1 : 4.9）で精製分離し、標記化合物 1.6 mg を白色無晶系粉末として得た。

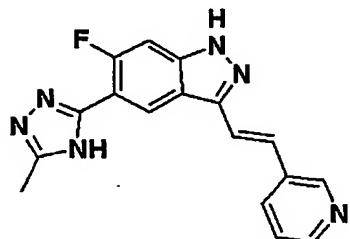
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.40 (3H, s), 6.07 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.16-7.26 (6H, m), 7.28-7.46 (11H, m), 7.73 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.87 (1H, s), 13.80 (1H, bs).

【0537】

実施例397-g

6-フルオロ-5-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-[^(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール

【化468】



6-フルオロ-5-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-[^(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール 1.6 mg を実施例34-bに従い脱保護することにより、標記化合物4. 7 mgを得た。

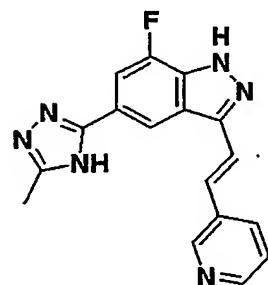
MS (ESI) m/z 321 MH⁺

【0538】

実施例398-k

7-フルオロ-5-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-[^(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール

【化469】



製造例124-kで得られた7-フルオロ-3-[^(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリルを、実施例34-bと同様の方法で脱保護した後、実施例370-k、372-kに準じた反応に付した後、LC-MSで精製分離し、標記化合物を得た。

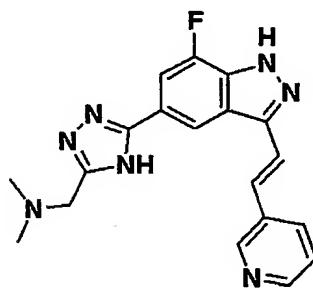
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.40 (3H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.53 (1H, s), 8.89 (1H, s).

【0539】

実施例399-k

(5- {7-フルオロ-3-[(E) - 2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル} - 4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)ジメチルアミン

【化470】



製造例124-kで得られた、7-フルオロ-3-[(E) - 2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボニトリルから、実施例34-bと同様の方法でトリチル基を除去した後、実施例370-k、374-kに準じた反応に付した後、LC-MSで分離精製し、標記化合物を得た。

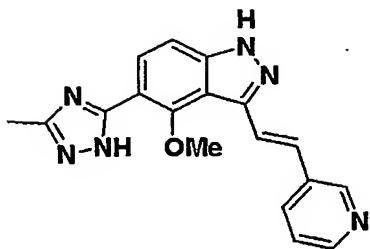
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.25 (6H, s), 3.62 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.24 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0540】

実施例400-j

4-メトキシ-5-(5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-[(E) - 2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1H-インダゾール

【化471】



製造例326-jで得た4-メトキシ-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボン酸を、製造例391-j、392-jに従い、ヒドラジドに導いた。ヒドラジド30mgのエタノール5mL懸濁液に、S-メチルチオアセトイミデート・沃化水素酸塩32mgを加え、室温で1時間攪拌した。ついで反応溶液にトリエチルアミン0.069mLを加え、マイクロウェーブ照射下に150℃で30分間反応させた。反応混合物を精製分離し、標記化合物2.04mgとともに下記実施例401-j記載の4-メトキシ-5-（5-メチル-2H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル）-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール1.44mgを得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.60 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.43-7.73 (1H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.96 (4H, m), 8.61-8.71 (2H, m), 8.95-8.99 (1H, m).

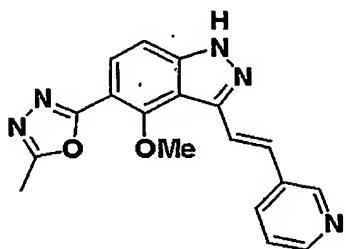
MS (ESI) m/z 333 MH⁺

【0541】

実施例401-j

4-メトキシ-5-（5-メチル-2H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル）-3-[（E）-2-（ピリジン-3-イル）-ビニル]-1H-インダゾール

【化472】



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2.67 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90–7.99 (4H, m), 8.66 (1H, bs), 8.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 7.6 Hz).

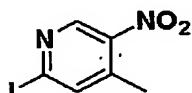
MS (ESI) m/z 334 MH⁺

【0542】

製造例 402-1

2-ヨード-4-メチル-5-ニトロピリジン

【化473】



2-アミノ-4-メチル-5-ニトロピリジン 1.0 g のジヨードメタン 1.0 ml 溶液に室温で亜硝酸イソペンチル 1.8 ml を加えて、同温で 30 分間攪拌し、80 ℃まで昇温して 2 時間攪拌した。ジヨードメタンを減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 20）で精製分離し、標記化合物 8.97 mg を無色結晶物として得た。

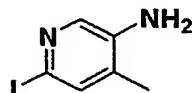
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.58 (3H, s), 7.77 (1H, s), 8.90 (1H, s).

【0543】

製造例 403-1

6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イルアミン

【化474】



2-ヨード-4-メチル-5-ニトロピリジン 1.76 g の濃塩酸 7.0 ml

およびジエチルエーテル 7.0 ml 溶液に室温で塩化すず（II）6.32 g を加えて、100℃で4時間攪拌した。室温まで冷却後、5規定の水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 8.97 mg を橙褐色結晶物として得た。

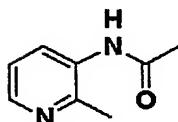
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (3H, s), 3.61 (2H, bs), 7.33 (1H, s), 7.80 (1H, s).

【0544】

製造例 404-m

N-(2-メチルピリジン-3-イル)アセタミド

【化475】



粗製の3-アミノ-2-メチルピリジン 6.5 g の塩化メチレン溶液 10.0 ml に、ピリジン 6.0 ml、無水酢酸 7.1 ml を室温でそれぞれ加え 3 時間攪拌した。反応液にシリカゲル粉約 15.0 ml を加え、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 100 : 3）にて精製し、標記化合物 7.4 g を無色結晶として得た。

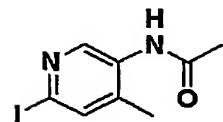
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.25 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.00 (1H, bs), 7.18 (1H, dd, J = 4.6, 8.0 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 4.6 Hz).

【0545】

製造例 405-1

N-(6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イル)アセトアミド

【化476】



製造例403-1で得られた6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イルアミン1.55gを製造例**と同様な方法で処理し標記化合物1.68gを無色結晶物として得た。

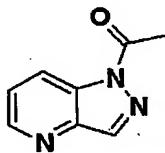
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, bs), 7.56 (1H, s), 8.62 (1H, s).

【0546】

製造例406-m

1-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イルエタノン

【化477】



製造例404-mで得られたN-(2-メチルピリジン-3-イル)-アセタミド74gのトルエン溶液に、亜硝酸イソアミル106ml、無水酢酸140ml、酢酸カリウム57.6gを室温で加え、反応液を80°Cで2時間加熱した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:5）にて精製し、標記化合物20gを無色結晶として得た。

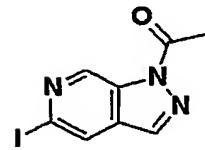
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.83 (3H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 4.7, 8.3$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.72 (1H, bd, $J = 8.3$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 4.7$ Hz).

【0547】

製造例407-1

1-(5-ヨードピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)エタノン

【化478】



N-(6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イル)アセトアミド1.68g

、酢酸カリウム 0. 72 g を 406-m に準じた方法で処理することにより、標記化合物 1. 58 g を無色結晶物として得た。

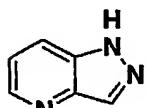
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.80 (3H, s), 8.10 (2H, d, J = 0.8 Hz), 9.56 (1H, t, J = 0.8 Hz).

【0548】

製造例 408-m

1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化479】



製造例 406-m で得た 1-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-イル-エタノン 20 g をメタノール 20 mL 1-テトラヒドロフラン 80 mL の混合溶液に溶解し、室温で 2 規程水酸化ナトリウム水溶液 10 mL を加え 0.5 時間攪拌した。反応液に 5 規程塩酸 2 mL を加え中和した後、シリカゲル粉約 50 mL を加え、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 100 : 2）にて精製し、標記化合物 14.6 g を淡黄色立方晶として得た。

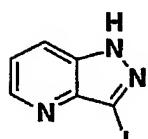
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (1H, dd, J = 4.3, 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, bs), 8.64 (1H, dd, J = 1.5, 4.3 Hz).

【0549】

製造例 409-m

3-ヨード-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化480】



製造例 206-h と同様な方法で、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 5 g に N-ヨードスクシンイミド 9.5 g を作用し、標記化合物 5.9 g を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (1H, dd, J = 4.2, 8.2 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.3, 8.2 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 1.3, 4.2 Hz), 13.64–13.83 (1H, bs).

【0550】

製造例 410-m

3-ブロモ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化481】



製造例 87-h と同様な方法で、1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 0.5 g に N-ブロモスクシニイミド 750 mg を作用し、標記化合物 570 mg を無色粉末として得た。

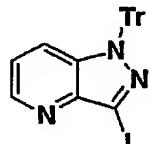
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (1H, dd, J = 4.3, 8.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.4, 8.6 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 1.4, 4.3 Hz), 13.68 (1H, bs).

【0551】

製造例 411-m

3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化482】



製造例 409-m で得られた 3-ヨード-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 5.9 g を製造例 31-c と同様な方法で処理することにより、標記化合物 1.07 g を無色粉末として得た。

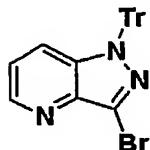
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.56 (1H, dd, J = 1.2, 8.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 4.3, 8.7 Hz), 7.15–7.22 (6H, m), 7.25–7.35 (9H, m), 8.53 (1H, d, J = 1.2, 4.3 Hz).

【0552】

製造例 4 1 2 - m

3-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化483】



製造例 4 1 0 - m で得た 3-ブロモ-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 570 mg を製造例 3 1 - c と同様な方法で処理することにより、標記化合物 860 mg を無色粉末として得た。

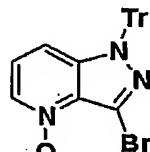
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.19 (6H, m), 7.20 (1H, dd, J = 4.1, 8.8 Hz), 7.28-7.38 (9H, m), 8.51 (1H, dd, J = 4.1 Hz).

【0553】

製造例 4 1 3 - m

3-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 4-オキシド

【化484】



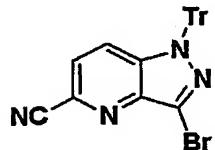
3-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン 110 mg を製造例 9 - a と同様な方法で処理することにより、標記化合物 70 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 6.4, 8.8 Hz), 7.12-7.17 (6H, m), 7.28-7.38 (9H, m), 8.08 (1H, d, J = 6.4 Hz).

【0554】

製造例 4 1 4 - m

3-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-カル

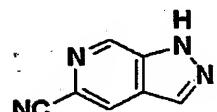
ボニトリル【化485】

3-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 4-オキシド 300 mg を製造例 16-a と同様な方法で処理することにより、標記化合物 240 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14-7.18 (6H, m), 7.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29-7.35 (9H, m).

【0555】

製造例 415-1

1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボニトリル【化486】

製造例 407-1 で得られる 1-(5-ヨードピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) エタノン 6.40 g、シアノ化亜鉛 5.24 g およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 2.58 g の N, N-ジメチルホルムアミド 70 ml 懸濁液を 40°C で 2 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で準じ洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10 ~ 1 : 1) で精製分離し、標記化合物 2.78 g を無色結晶物として得た。

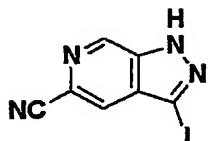
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.09 (1H, t, J = 0.8 Hz).

【0556】

製造例 416-1

3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボニトリル

【化487】



1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボニトリル 2.78 g より、
製造例 206-h の方法で、標記化合物 5.89 g (N, N-ジメチルホルムア
ミド残存) を無色結晶物として得た。

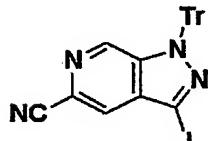
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.05 (1H, t, J = 0.
8 Hz).

【0557】

製造例 417-1

3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-カル
ボニトリル

【化488】



3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボニトリル 5.
8 g の塩化メチレン 70 ml 溶液に室温でジイソプロピルエチルアミン 13. 1
ml、よう化テトラ-n-ブチルアンモニウム 2. 4 g および塩化トリチル 12
. 0 g を加えて、同温で 1 日攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽
和塩化アンモニウム、飽和食塩水で準じ洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢
酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 10）で精製分離し、標記化合物 5. 2 g を無色
結晶物として得た。

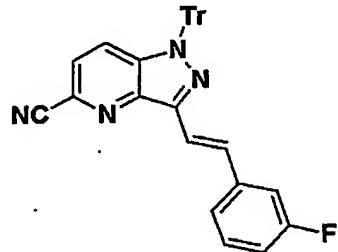
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.15 (6H, m), 7.27-7.36 (9H, m), 7.60 (1
H, d, J = 1.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.2 Hz).

【0558】

製造例 418-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化489】



製造例414-mで得た3-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル180mgを、実施例194-hに準じた方法で処理し、粗製の標記化合物180mgを無色油状物として得た。

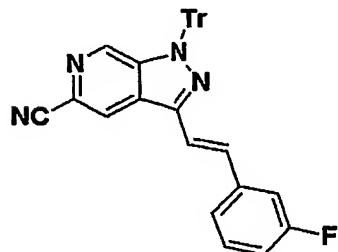
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.13-7.22 (7H, m), 7.23-7.40 (12H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 16.6 Hz), 8.19 (1H, d, J = 16.6 Hz).

【0559】

製造例419-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボニトリル

【化490】



3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボニトリル1.0gより、実施例194-hに準じた方法で、標記化合物326mgを無色結晶物として得た。

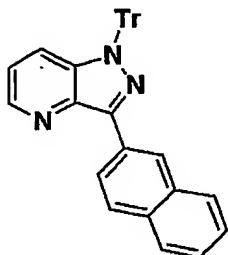
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98-7.04 (1H, m), 7.15-7.36 (20H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.2 Hz).

【0560】

製造例420-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化491】



実施例411-mで得られた3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン731mgと2-ナフタレンボロン酸340mgを製造例194-hに準じた方法で処理し、標記化合物210mgを無色粉末として得た。

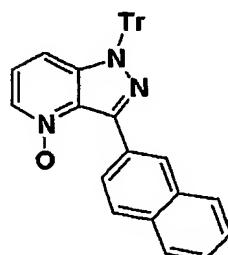
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.66 (1H, dd, J = 1.5, 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 4.4, 8.8 Hz), 7.24-7.34 (15H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.42 (1H, dd, J = 1.5, 8.8 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 1.5, 4.4 Hz), 9.18 (1H, s).

【0561】

製造例421-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン4-オキシド

【化492】



3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン210mgを製造例9-aと同様に処理し、標記化合物170mgを淡黄

色油状物として得た。

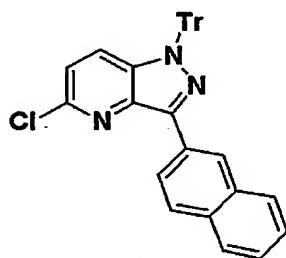
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 5.7, 8.8 Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.35 (9H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89-7.94 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J = 5.7 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.80 (1H, s).

【0562】

製造例 422-b

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン

【化493】



実施例 436-b で得た 5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 170 mg を製造例 31-c と同様に処理し、標記化合物 340 mg を無色粉末として得た。

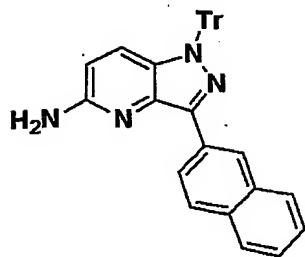
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22-7.28 (6H, m), 7.28-7.36 (9H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.81-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.38 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0563】

製造例 423-b

3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イルアミン

【化494】



5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 280 mg をトルエン 8 ml に溶解し、t-ブトキシナトリウム 73 mg、ベンゾフェノンイミン 180 μl、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル 1.00 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム 56 mg を加え 100°C で 1.5 時間加熱した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、残渣にテトラヒドロフラン 5 ml と 5 規定塩酸 0.3 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 1:3)にて精製し、標記化合物 220 mg を無色粉末として得た。

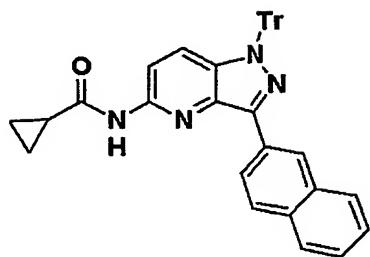
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47–4.63 (2H, bs), 6.25 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.24–7.33 (15H, m), 7.39–7.48 (2H, m), 7.78–7.82 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92–7.96 (1H, m), 8.36 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0564】

製造例 424-b

シクロプロパンカルボン酸 (3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル) アミド

【化495】



3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イルアミン 20 mg をトルエン 3 ml に溶解し、トリエチルアミン 20 uL、シクロプロパンカルボン酸クロリド 10 uL を室温で加え一昼夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸ナトリウムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4）にて精製し、標記化合物 20 mg を無色粉末として得た。

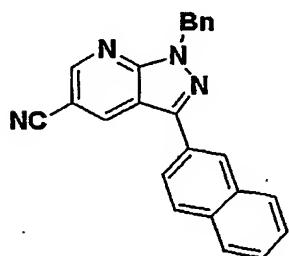
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.95 (2H, m), 1.03-1.12 (2H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.23-7.33 (15H, m), 7.42-7.51 (2H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.92-7.98 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.45 (1H, bs), 9.01 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0565】

製造例 425-e

1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボニトリル

【化496】



3-ナフタレン-2-イル-3-オキソプロピオニトリルとベンジルヒドラジ

ンから製造例39-eと同様な手法で得られる2-ベンジル-5-(2-ナフチル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン900mgから、製造例40-eと同様な方法で標記化合物770mgを淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.81 (2H, s), 7.25-7.36 (5H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.13-8.18 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.53 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0566】

製造例426-n

2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-4-ニトロソ-2H-ピラゾール-3-イルアミン

【化497】



製造例425-eで得られる2-ベンジル-5-(2-ナフチル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン600mgをエタノール15ml-濃塩酸0.5mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下で亜硝酸イソアミル340μlを滴下した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7)で精製し、標記化合物440mgを赤褐色針状結晶として得た。

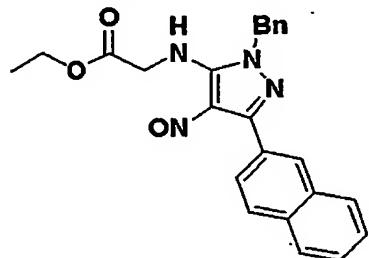
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.24 (2H, s), 7.26-7.31 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.57 (2H, bs), 8.88 (1H, s).

【0567】

製造例 427-n

(2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-4-ニトロソ-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-酢酸エチル

【化498】



2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-4-ニトロソ-2H-ピラゾール-3-イルアミン 200 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解しトリエチルアミン 300 u l、クロロカルボニル酢酸エチル 270 u l を加え一昼夜室温で攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7）で精製し、標記化合物 2100 mg を緑色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.61 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.32 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 1.4, 8.7 Hz), 8.72 (1H, bs), 11.02 (1H, bs).

【0568】

製造例 428-n

2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-2H-ピラゾール-3, 4-ジアミン

【化499】

2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-4-ニトロソ-2H-ピラゾール-3-イルアミン 200 mg をメタノールテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、パラジウム-炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 2 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 190 mg を黄褐色針状結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (2H, bs), 4.77 (2H, bs), 5.16 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.41 (1H, bt, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, bt, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 1.6 Hz).

【0569】

製造例 429-n

1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化500】

2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-2H-ピラゾール-3, 4-ジアミン 190 mg をメタノール 10 ml に溶解し、グリオキサール 40 % 水溶液 100 u l を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有

機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5）で精製し、標記化合物 180 mg を淡黄色粉末として得た。

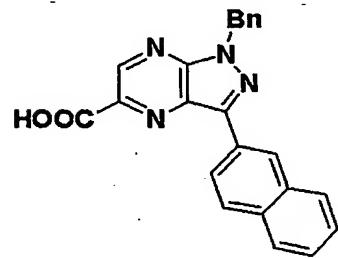
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (2H, s), 7.26-7.36 (3H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.99-8.04 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 1.7, 8.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.08 (1H, s).

【0570】

製造例 430-n

1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-カルボン酸

【化501】



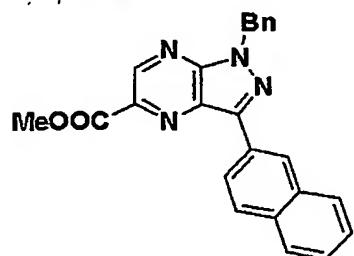
製造例 427-n で得た (2-ベンジル-5-ナフタレン-2-イル-4-ニトロソ-2H-ピラゾール-3-イルアミノ) - 酢酸エチル 50 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%) のメタノール溶液 30 mg を加え、50 °C で 10 分間加熱した。反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1）で精製し、標記化合物 22 mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.38 (2H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.21 (1H, bs), 8.39 (1H, dd, J = 1.4, 8.8 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.4 Hz).

【0571】

製造例 431-n

1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-カルボン酸 メチル

【化502】

1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-カルボン酸 20 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg、よう化メチル 20 μl を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10）で精製し、標記化合物 20 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.25-7.36 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96-8.01 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.48 (1H, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 8.97 (1H, s).

【0572】

実施例 432-n

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化503】

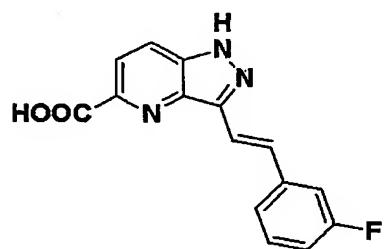
製造例4 18-mで得た粗製の3 - [2 - (3 -フルオロフェニル) -ビニル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 180 mg を実施例3 4 - b と同様に処理し、標記化合物 60 mg を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00-7.06 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 16.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 16.9 Hz).

【0573】

実施例4 33-m

3 - [2 - (3 -フルオロフェニル) -ビニル] - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

【化504】

3 - [2 - (3 -フルオロフェニル) -ビニル] - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 60 mg を実施例3 7 - a と同様な方法で処理し、標記化合物 36 mg を無色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (1H, bt, 8.5 Hz), 7.44 (1H, dt, 6.2, 7.7 Hz), 7.50 (1H, bd, 7.7 Hz), 7.57 (1H, bd, 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H,

d, $J = 16.6$ Hz), 13.07 (1H, bs), 13.68 (1H, bs).

【0574】

実施例434-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]

ピリジン-5-カルボン酸

【化505】



3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボニトリル 8.7 mg より、実施例34-bに準じてトリチル基を脱保護し、次いで実施例37-aの方法で処理することにより標記化合物 5.5 mg を淡黄色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.11 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 14.4, 8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.07 (1H, s).

【0575】

実施例435-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸

【化506】



3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルボニトリル40mgより、実施例37-aの方法で処理することにより、標記化合物33mgを淡褐色結晶物として得た。

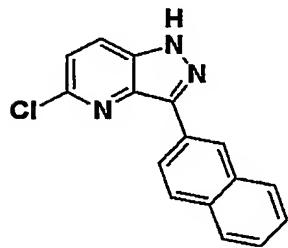
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.52-7.63 (2H, m), 7.93-8.23 (4H, m), 8.59 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, s).

【0576】

実施例436-d

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン

【化507】



製造例421-dで得た3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン4-オキシド170mgのトルエン溶液2mlに室温でオキシ塩化リン190μlを加え、製造例20-dに準じた方法で処理することにより、標記化合物60mgを淡黄色粉末として得た。

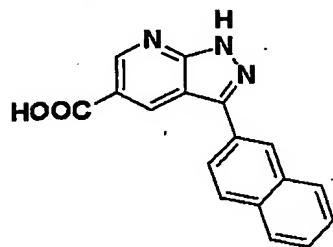
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.85-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.52 (1H, dd, J = 1.8, 8.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0577】

実施例437-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化508】



製造例425-eで得た1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル500mgを実施例429-nと同様な方法をとることにより、脱保護と同時に加水分解も進行した標記化合物230mgを淡褐色粉末として得るとともに、下記実施例438-e記載の3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル20mgを淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55-7.60 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 8.59 (1H, s), 9.09 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.12 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.25-13.40 (1H, bs), 14.25 (1H, bs).

【0578】

実施例438-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化509】



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (1H, bt, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, bt, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, bd, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.15 (1H, bd, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.

1 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 14.35–14.60 (1H, bs).

【0579】

実施例 439-n

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

【化510】



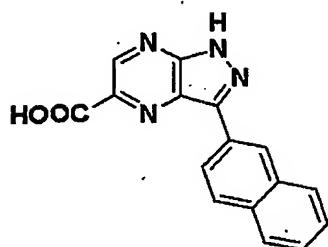
製造例 429-n で得た 1-ベンジル-3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン 50 mg とピリジン塩酸塩 1.0 g の混合物を 200°C で 24 時間加熱した。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7）にて精製し、標記化合物 21 mg を淡黄色粉末として得た。

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52–7.59 (2H, m), 7.93–7.98 (1H, m), 8.02–8.07 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 1.4, 9.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.06 (1H, s), 14.27 (1H, bs).

【0580】

実施例 440-n

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-カルボン酸

【化511】

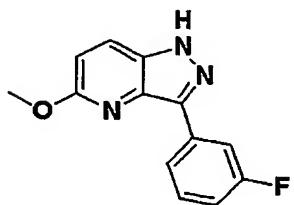
製造例4 3 1 - n で得た 1 - ベンジル - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン - 5 - カルボン酸 メチル 1 5 0 m g を実施例4 3 9 - n と同様な方法で処理し、標記化合物 5 4 m g を淡褐色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52-7.58 (2H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.72 (1H, bs).

【0581】

実施例4 4 1 - a

3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

【化512】

製造例2 2 - b で得た 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - クロロ - 1 - ト リチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン 3 5 m g をメタノール 2 m l に 溶解し、トリエチルアミン 2 0 u 1 クロロ蟻酸エチル 1 5 u 1 を加え 1 6 時間 加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン 3 m l に溶解した。トリフルオロ酢酸 0. 5 m l を加え室温で 3 0 分攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) にて

精製し、標記化合物7. 25mgを淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (1H, dt, J = 2.5, 8.1 Hz), 7.46 (1H, dt, J = 6.2, 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.29 (1H, bd, J = 8.1 Hz), 8.32 (1H, bd, J = 11.0 Hz).

【0582】

実施例442-a

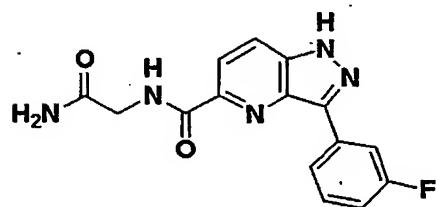
実施例37-aで得られた3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸と種々のアミンを実施例44-eと同様な方法で縮合し、実施例443-a～446-aを得た。

【0583】

実施例443-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 カルバモイルメチルアミド

【化513】



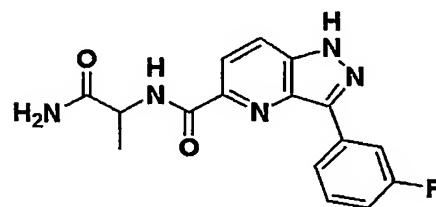
MS (ESI)m/z 314 MH⁺

【0584】

実施例444-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(1-カルバモイルエチル)アミド

【化514】



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.44 (3H, d, J = 7.5 Hz), 4.99 (1H, dq, J

= 7.5 Hz), 7.28 (1H, dt, J = 2.4, 7.9 Hz), 7.27 (1H, bs), 7.59 (1H, dt, J = 6.0, 7.9 Hz), 7.64 (1H, bs), 8.13 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.25 (1H, b d, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.4, 10.5 Hz), 8.39 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 8.83 (1H, d, J = 7.5 Hz).

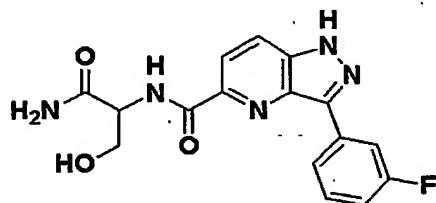
MS (ESI)m/z 328 MH⁺

【0585】

実施例445-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)アミド

【化515】



¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.95 (1H, dd, J = 4.7, 11.2 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 4.66 (1H, bt, J = 4.7 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.56 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, bd, J = 10.5 Hz), 8.47 (1H, bd, J = 8.6 Hz).

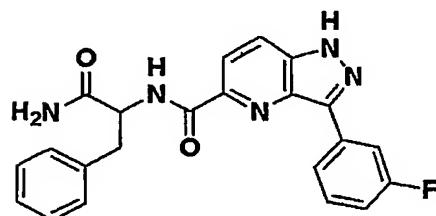
MS (ESI)m/z 344 MH⁺

【0586】

実施例446-a

3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)アミド

【化516】



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.15 (1H, dd, J = 8.4, 13.9 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 5.5, 13.9 Hz), 4.66 (1H, dt, J = 5.5, 8.4 Hz), 7.16 (1H, bt, J = 7.4 Hz), 7.23 (2H, bt, J = 7.4 Hz), 7.23 (1H, bs), 7.30 (1H, dt, J = 2.8, 7.9 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.60 (1H, dt, J = 6.2, 7.9 Hz), 7.66 (1H, bs), 8.04 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.20 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, bd, J = 10.5 Hz), 8.36 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 8.63 (1H, d, J = 8.4 Hz).

MS (ESI)m/z 404 MH⁺

【0587】

実施例447-d

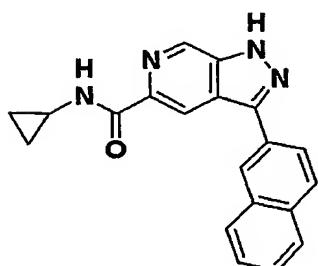
実施例435-dで得られた3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸と種々のアミンを実施例44-eと同様な方法で縮合し、実施例448-d～451-dを得た。

【0588】

実施例448-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化517】



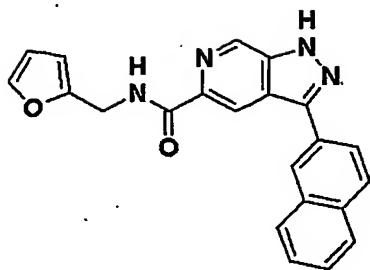
MS (ESI)m/z 329 MH⁺

【0589】

実施例449-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

【化518】

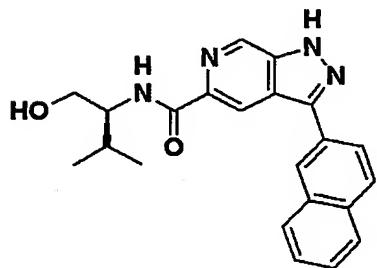
MS (ESI)m/z 369 MH⁺

【0590】

実施例450-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 [(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]アミド

【化519】

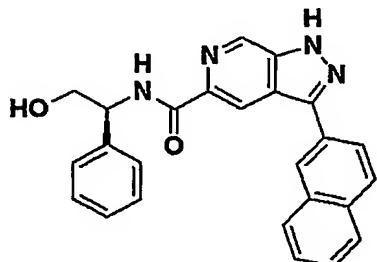
MS (ESI)m/z 375 MH⁺

【0591】

実施例451-d

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 [(S)-2-ヒドロキシ-1フェニルエチル]アミド

【化520】

MS (ESI)m/z 409 MH⁺

【0592】

実施例452-m

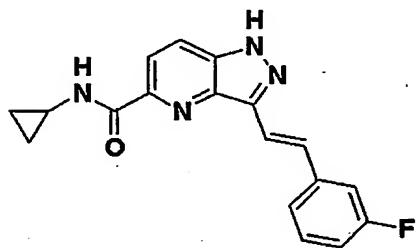
実施例433-mで得られた3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸と種々のアミンを実施例44-eと同様な方法で縮合し、実施例453-m～463-mの化合物を得た。

【0593】

実施例453-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]
]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化521】

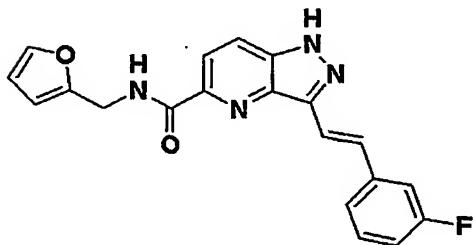
MS (ESI)m/z 323 MH⁺

【0594】

実施例454-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]
]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

【化522】

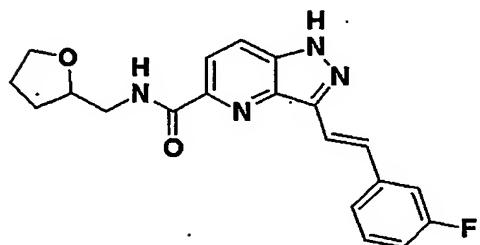
MS (ESI)m/z 363 MH⁺

【0595】

実施例455-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

【化523】

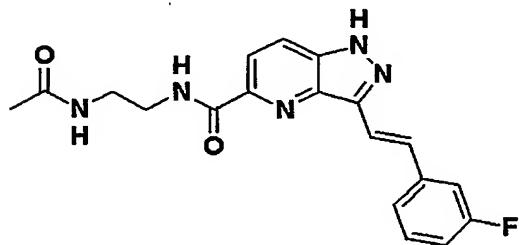
MS (ESI)m/z 367 MH⁺

【0596】

実施例456-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル)-アミド

【化524】

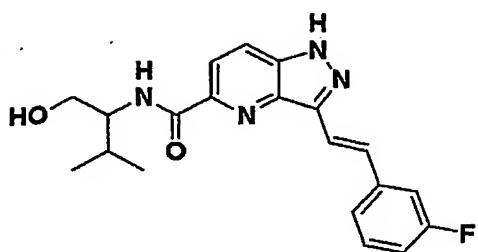
MS (ESI)m/z 368 MH⁺

【0597】

実施例457-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-アミド

【化525】

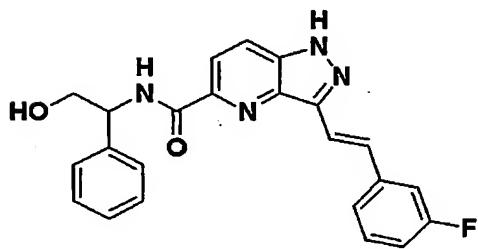
MS (ESI)m/z 369 MH⁺

【0598】

実施例458-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-アミド

【化526】

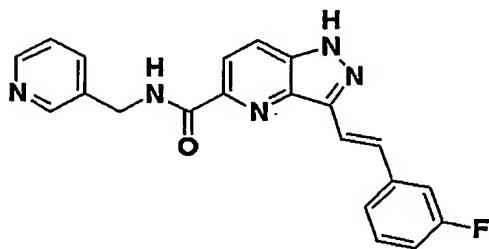
MS (ESI)m/z 403 MH⁺

【0599】

実施例459-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

【化527】



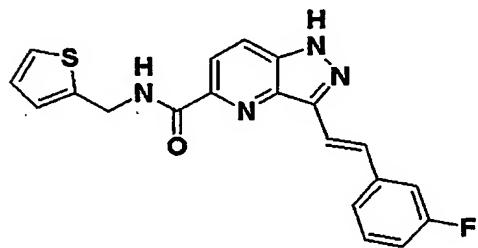
MS (ESI)m/z 374 MH⁺

【0600】

実施例460-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

【化528】

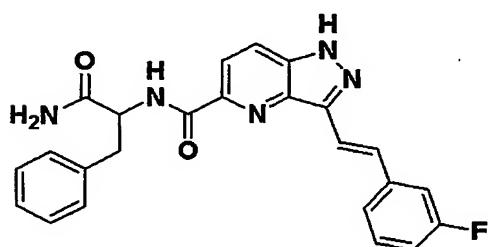
MS (ESI)m/z 379 MH⁺

【0601】

実施例461-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-アミド

【化529】

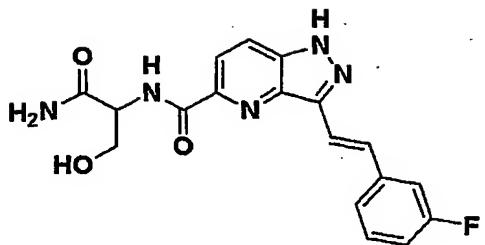
MS (ESI)m/z 430 MH⁺

【0602】

実施例462-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)-アミド

【化530】

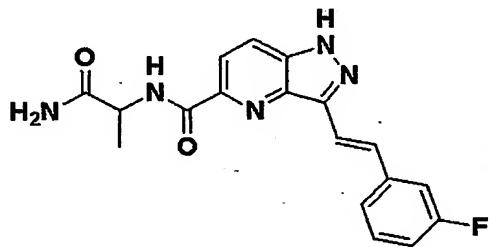
MS (ESI)m/z 370 MH⁺

【0603】

実施例463-m

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-エチル)-アミド

【化531】

MS (ESI)m/z 354 MH⁺

【0604】

実施例464-1

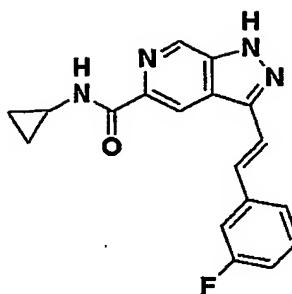
実施例434-1で得られた3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸と種々のアミンを実施例44-eと同様な方法で縮合し、実施例465-1～469-1の化合物を得た。

【0605】

実施例465-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化532】

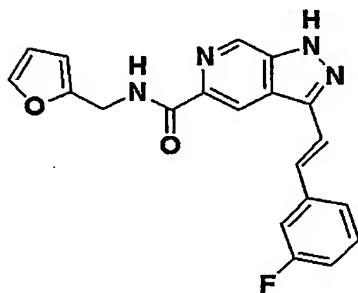


【0606】

実施例466-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)アミド

【化533】

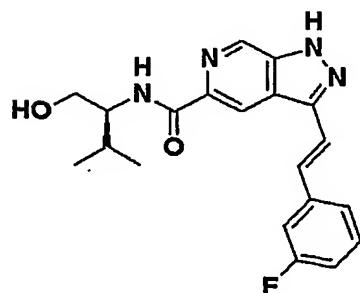


【0607】

実施例467-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸 [(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]アミド

【化534】



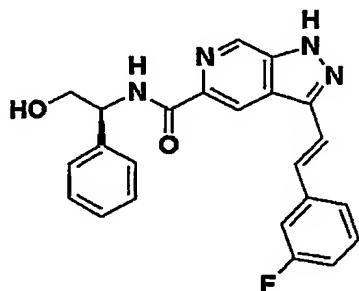
MS (ESI)m/z 369 MH⁺

【0608】

実施例468-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]
ピリジン-5-カルボン酸 [(S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]
アミド

【化535】

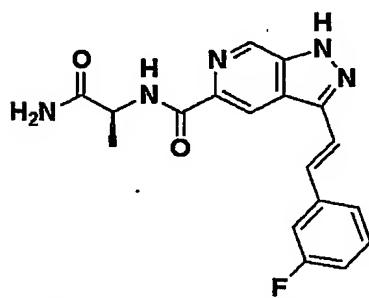
MS (ESI)m/z 403 MH⁺

【0609】

実施例469-1

3-[2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]
ピリジン-5-カルボン酸 [(S)-1-カルバモイルエチル]アミド

【化536】

MS (ESI)m/z 354 MH⁺

【0610】

実施例470-e

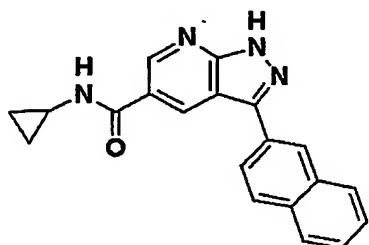
実施例437-eで得られた3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸と種々のアミンを実施例44-eと同様な方法で縮合し、実施例471-e～477-eの化合物を得た。

【0611】

実施例471-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

【化537】

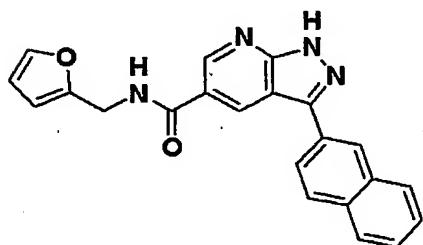
MS (ESI)m/z 329 MH⁺

【0612】

実施例472-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) -アミド

【化538】

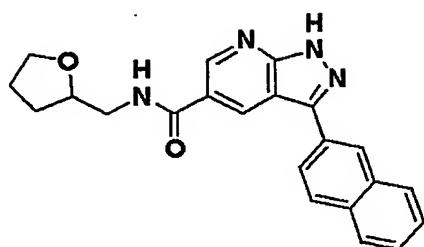
MS (ESI)m/z 369 MH⁺

【0613】

実施例473-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

【化539】

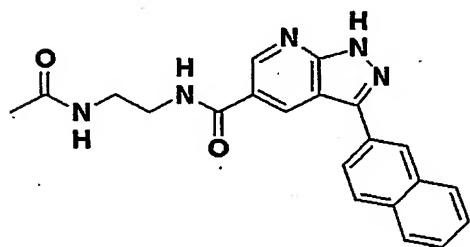
MS (ESI) m/z 373 MH⁺

【0614】

実施例474-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル) アミド

【化540】

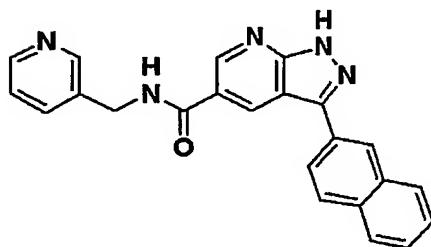
MS (ESI) m/z 374 MH⁺

【0615】

実施例475-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミド

【化541】

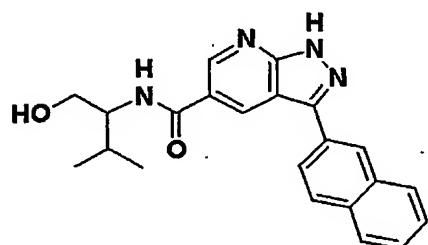
MS (ESI) m/z 380 MH⁺

【0616】

実施例476-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) アミド

【化542】

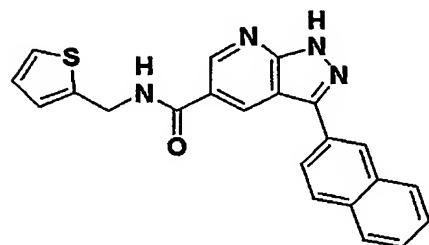
MS (ESI)m/z 375 MH⁺

【0617】

実施例477-e

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) アミド

【化543】

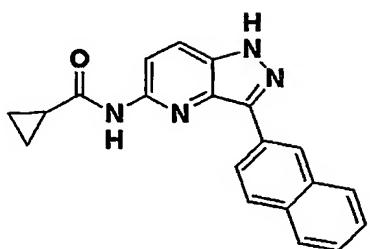
MS (ESI)m/z 385 MH⁺

【0618】

実施例478-b

シクロプロパンカルボン酸 (3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル) アミド

【化544】



製造例4 24-bで得られたシクロプロパンカルボン酸（3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）アミド20mgを実施例3 4-bと同様な方法で脱保護することにより、標記化合物9. 1mgを無色粉末として得た。

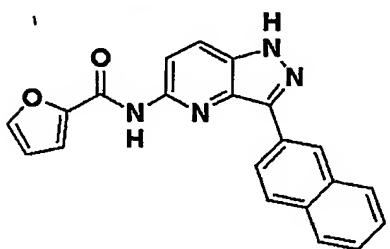
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.89-0.95 (2H, m), 1.00-1.15 (2H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.9, 8.9 Hz), 9.11 (1H, s).

【0619】

実施例4 79-b

フラン-2-カルボン酸（3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル）アミド

【化545】



製造例4 23-bで得られた3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イルアミン20mgとフラン-2-カルボン酸クロリドを製造例4 24-bと同様な方法で反応させ、次いで実施例3 4-bと同様に脱保護し、標記化合物10. 3mgを淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.69 (1H, dd, J = 1.9, 3.5 Hz), 7.39 (1H, dd,

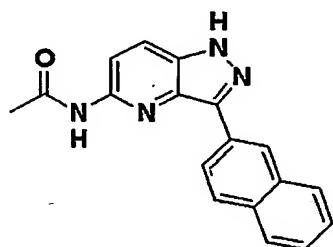
$J = 0.8, 3.5 \text{ Hz}$), 7.46–7.54 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 0.8, 1.9 \text{ Hz}$), 7.86–7.90 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 8.02–8.05 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$), 8.47 (1H, dd, $J = 1.5, 8.5 \text{ Hz}$), 9.10 (1H, s).

【0620】

実施例480-b

N-(3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)アセタミド

【化546】



実施例479-bと同様な方法で、3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イルアミン20mgとアセチルクロリドから標記化合物9.4mgを無色結晶として得た。

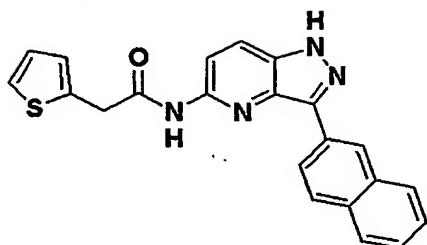
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 2.24 (3H, bs), 7.45–7.53 (2H, m), 7.85–7.89 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.96–8.00 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, bd, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J = 1.6, 8.7 \text{ Hz}$), 9.10 (1H, s).

【0621】

実施例481-b

N-(3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)-2-チオフェン-2-イルアセタミド

【化547】



実施例479-bと同様な方法で、3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イルアミン20mgと2-チオフェン酢酸クロリドから標記化合物11.6mgを無色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.06 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = 3.6, 5.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 1.2, 3.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.28 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.7, 8.5 Hz), 9.11 (1H, s).

【0622】

実施例482-b

3-ナフタレン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イルアミン

【化548】



製造例423-bで得られた3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イルアミン15mgを実施例34-bと同様な方法で脱保護し、標記化合物7.1mgを淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.79 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7

.93-7.97 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.86 (1H, bs).

【0623】

本発明にかかる化合物（I）ないし（III）またはその塩は、JNK阻害作用を測定する試験において優れた作用を示した。例えば、JNK3に対する阻害作用は以下の如くであった。

【0624】

試験例 1

[JNK3阻害測定]

ヒト型JNK3はグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）との融合タンパク質として大腸菌で発現し（GST-JNK3）、グルタチオンセファロース4Bビーズで精製した。またc-Junのアミノ酸配列1-169をGSTとの融合タンパク質として大腸菌で作製し（GST-c-Jun）、グルタチオンセファロース4Bビーズで精製し基質として使用した。化合物は100%ジメチルスルフォキシドを用いて10mMで希釈後、10%ジメチルスルフォキシド水溶液で希釈系列を作製した。96穴OPTIプレート（パーキンエルマーライフサイエンス社製）に1wellあたり希釈化合物 $20\mu\text{l}$ 、基質溶液 $30\mu\text{l}$ （1.2 μg GST-c-Jun、0.2 μCi [γ]33P] ATP、2.5mM HEPES pH=7.5, 10mM MgAcetate, 3.33 μM ATP）、酵素溶液 $50\mu\text{l}$ （0.04 μg GST-JNK3、2.5mM HEPES pH=7.5, 10mM MgAcetate）を混合して $100\mu\text{l}$ とし、30分間反応した。反応停止液（80mM ATP、5mg/mlグルタチオンSPAビーズ（アマシャムファルマシアバイオテク製））を $100\mu\text{l}$ 添加することにより反応停止後、30分間振盪した。室温 $1000\times g$ で5分間遠心分離後、TopCount TM（パーキンエルマーライフサイエンス社製）により発光強度を測定した。活性は、JNKの酵素活性を50%阻害する濃度、即ち、IC₅₀ (nM) で表わした。

<結果>本発明に斯かる化合物（I）ないし（III）またはその塩は、いずれも優れたJNK3阻害活性を示した。以下に、そのIC₅₀値の例を示す。

【表1】

| 実施例番号 | IC ₅₀ 値 | 実施例番号 | IC ₅₀ 値 |
|-------|--------------------|-------|--------------------|
| 28-b | 175 nM | 56-a | 234 nM |
| 78-f | 1044 nM | 106-g | 195 nM |

【0625】

【発明の効果】

本発明により、新規なインダゾール化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物（I）ないし（III）またはその塩は、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）、特にJNK3に対して優れた阻害作用を有する。従って、本発明にかかる化合物（I）ないし（III）またはその塩ならびにこれらを含んでなる医薬組成物は、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に急性神経変性疾患（例えば脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神經障害、低血糖による神經障害等）、慢性神経変性疾患（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等）てんかん、肝性脳症、末梢神經障害、パーキンソン症候群、痙攣性麻痺、痛み、神經痛、感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神經症状等の治療剤または予防剤として有用である。

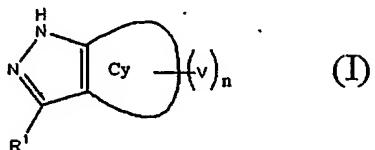
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れたJNK阻害作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】一般式

【化1】



式中、 R^1 は式— $(CO)^h - (NR^a)^j - (CR^b = CR^c)^k - Ar$ （前記式中 R^a 、 R^b および R^c はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル基等を示す；

C_y は5または6員芳香族複素環を意味する；

V はそれぞれ独立して式— $L - X - Y$ （式中、 L は単結合、置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキレン基等を意味する； X は単結合または式— $A -$ （式中、 A は NR^2 、 O 、 CO 、 S 、 SO または SO_2 を示す）等を意味する； Y は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基等を意味する；）で表される化合物またはその塩。

【選択図】なし

認定・付力印青幸良

特許出願の番号 特願2003-000153
受付番号 50300001768
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成15年 1月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 1月 6日
【特許出願人】 申請人
【識別番号】 000000217
【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

次頁無

【書類名】 手続補正書

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2003- 153

【補正をする者】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤晴夫

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県稲敷郡阿見町南平台1-12-7

【氏名】 大井 紀人

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市大字乙戸1032-19

【氏名】 佐藤 信明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保4-8-7 ESPERA DO
MO 1-102

【氏名】 副島 太啓

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稻荷前9-7エランドつくばね第2寮2
04

【氏名】 土幸 隆司

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代3-17-7パンパイツ201

【氏名】 寺内 太朗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市上横場2574-20-B102

【氏名】 直江 吉充

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保2-23-5メゾン学園301号
室

【氏名】 元木 貴史

【その他】

変更の理由は、本件出願に当たり、真の発明者を十分に精査・確認しなかったためである。その後、本件出願の真の発明者を、発明および特許出願に関与した関係者間で再確認したところ、別紙宣誓書に記載の通り、大井紀人他6名と決定された。

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

| | |
|---------|---------------|
| 特許出願の番号 | 特願2003-000153 |
| 受付番号 | 50300822656 |
| 書類名 | 手続補正書 |
| 担当官 | 神田 美恵 7397 |
| 作成日 | 平成15年 7月 1日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|----------|-------------------|
| 【提出日】 | 平成15年 5月19日 |
| 【補正をする者】 | 申請人 |
| 【識別番号】 | 000000217 |
| 【住所又は居所】 | 東京都文京区小石川4丁目6番10号 |
| 【氏名又は名称】 | エーザイ株式会社 |

【書類名】 手続補足書
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2003- 153
【補足をする者】
【識別番号】 000000217
【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代表者】 内藤 晴夫
【補足対象書類名】 手続補正書
【補足の内容】 宣誓書を補足します。
【提出物件の目録】
【物件名】 宣誓書 1

(B)20300930008

宣 誓 書

平成 15 年 5 月 19 日

下記の出願について、私ども、大井紀人、佐藤信明、副島太啓、土幸隆司、寺内太朗、直江吉充および元木貴史が真の発明者であり、光村直洋、綱野宏行および大郷真は発明者でないことをここに宣誓します。

記

1. 出願番号 特願 2003-153
2. 発明の名称 ピラゾール化合物およびこれを含んでなる医薬組成物

発明者

住所（居所） 茨城県稲敷郡阿見町南平台 1-12-7

氏名 大井 紀人 

発明者

住所（居所） 茨城県土浦市大字乙戸 1032-19

氏名 佐藤 信明 

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市天久保 4-8-7

ESPERA DOMO 1-102

氏名 副島 太啓 

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市稻荷前 9-7

エランドつくばね第2棟 204

氏名 土幸 隆司 

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市松代 3-17-7

パンパイツ 201

氏名 寺内 太朗 

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市上横場 2574-20-B102

氏名 直江 吉充 

発明者

住所（居所） 茨城県つくば市天久保 2-23-5

メゾン学園 301号室

氏名 元木 貴史 

住所（居所） 茨城県つくば市蓮沼 248-18

氏名 光村 直洋 

住所（居所） 茨城県つくば市春日 2-24-1

エクセラン春日 306

氏名 綱野 宏行 

住所（居所） 茨城県つくば市松代 5丁目 2-36

氏名 大郷 真 

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2003-000153
受付番号 20300930008
書類名 手続補足書
担当官 神田 美恵 7397
作成日 平成15年 7月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 5月21日
【書留番号】 947XX775
【補足をする者】 申請人
【識別番号】 000000217
【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【提出された物件の記事】
【提出物件名】 宣誓書 1

特願2003-000153

出願人履歴情報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号
氏 名 エーザイ株式会社